

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

N°

THÈSE

72

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

ROGER STIEFFEL

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 27 Juillet 1898

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
HÉMOGLOBINURIES

Parenté de l'Hémoglobinurie a frigore
avec les Hémoglobinuries symptomatiques
et avec les Syndromes d'Hémolyse chronique.

Président de Thèse : M. le Professeur H. ROGER

PARIS
AU COMMERCE DES IDÉES
26, BOULEVARD SAINT-MICHEL

1928



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552832_0065

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
PAR

ROGER STIEFFEL

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 27 Juillet 1898

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
HÉMOGLOBINURIES

Parenté de l'Hémoglobinurie a frigore
avec les Hémoglobinuries symptomatiques
et avec les Syndromes d'Hémolyse chronique.

Président de Thèse : M. le Professeur H. ROGER

PARIS
AU COMMERCE DES IDÉES
26, BOULEVARD SAINT-MICHEL

1928



A la mémoire de mon Père,

A ma Mère et à mes Sœurs,

A tous les Miens.

A mon Maître,

Le Professeur HENRI ROGER,

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris,

Médecin de l'Hôtel-Dieu,

Membre de l'Académie de Médecine,

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de ma thèse.*

Hommage de mon profond respect.

A mon Maître,

Le Docteur P.-EMILE WEIL,

Médecin de l'Hôpital Tenon,

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse, et
qui m'a toujours prodigué ses conseils affectueux.*

*Témoignage de profonde reconnaissance et
de respectueux dévouement.*

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Stage : M. le Professeur Agrégé ANSELME SCHWARTZ,

Externat : M. le Professeur Agrégé AUVRAY,

M. le Docteur P.-EMILE WEIL,

M. le Professeur JEANSELME,

M. le Docteur LESNE,

Internat : M. le Professeur RUDAUX,

M. le Professeur ROGER,

M. le Docteur P.-EMILE WEIL,

M. le Professeur Agrégé A. CLERC,

M. le Docteur LESNE,

M. le Docteur MONIER-VINARD,

M. le Docteur HUDELO,

Messieurs : le Professeur Agrégé CHIRAY, le Docteur
LEMELAND, le Docteur LEVY-VALENSI, le Doc-
teur SAUVE.

A mes Conférenciers :

Le Docteur BOULIN, le Docteur FROMENT, le Docteur
MERCIER DES ROCHETTES, le Docteur MOREAU,
le Docteur PORTES.

I. — PROFESSEURS

Le Doyen M. ROGER

Anatomie	MM.
Anatomie médico-chirurgicale	ROUVIERE.
Physiologie.....	CUNEO.
Physique médicale.....	ROGER.
Chimie organique et chimie générale.....	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale...	LEMIERRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	Marcel LABBE.
Pathologie chirurgicale	SICARD.
Anatomie pathologique	LECENE.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	PRENANT.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène	LOEPER.
Médecine légale	Léon BERNARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ...	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée.....	MENETRIER.
	RATHERY.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance...	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des mala- dies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphili- tiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux...	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.....	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologie	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie...	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire.....	BRANCA.

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie chirurgicale	BASSET.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Physiologie	BINET.
Chimie biologique	BLANCHETIERE.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULE.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CHABROL.
Histologie	CHAMPY.
Pathologie médicale	CHIRAY.
Pathologie médicale	CLERC.
Hygiène	DEBRE.
Anatomie pathologique	I. de JONG.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Médecine légale	DUVOIR.
Obstétrique	ECALLE.
Pathologie médicale	FIESSINGER.
Pathologie expérimentale	GARNIER.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Pathologie médicale	HARVIER.
Urologie	HEITZ-BOYER.
Anatomie	HOVELACQUE.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Parasitologie	JOYEUX.
Chimie biologique	LABBE (Henri).
Pathologie chirurgicale	LARDENOIS.
Oto-rhino-laryngologie	LEMAITRE.
Obstétrique	LEVY-SOLAL.
Pathologie mentale	LHERMITE.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MATHIEU.
Obstétrique	METZGER.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Histologie	MULON.
Bactériologie	PHILIBERT.
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Physiologie	RICHET Fils.
Dermatologie et syphiligraphie	SEZARY.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophtalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

PUUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Pathologie médicale	GOUGEROT.
Obstétrique.....	GUENIOT.
Histologie	TANON.
Pathologie médicale	RETTERER.

IV. - AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale.....	AUVRAY.
Clinique chirurgicale.....	ALGLAVE.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
Clinique médicale.....	LAIGNEL LAVASTINE
Clinique obstétricale.....	LE LORIER.
Clinique médicale infantile	LEREBOULLET.
Clinique médicale.....	LERI.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	PROUST.
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ .
Clinique médicale.....	VILLARET.

V. — CHARGES DE COURS

	MM.
Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.....	MAUCLAIRE, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

DU MÊME AUTEUR

— La valeur sémiologique des varicosités liminales baso-thoraciques dans les compressions de la veine cave supérieure (en collaboration avec le D^r M. Chiray). *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 12 déc. 1924.

— Le service des Psychopathes de l'Hôtel-Dieu (en collaboration avec les D^{rs} Lévy-Valensi et F. Triboulet). *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 16 janvier 1925.

— La stase cholécystique et les crises gastriques du Tabès (en collaboration avec le D^r Chiray). *C. R. de la Société de Neurologie*, 7 mai 1925.

— Tumeur cérébrale et hyperalbuminose méningée (en collaboration avec le D^r L. Pollet). *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 3 juillet 1925.

— De la présence de substances hémopoïétiques dans le Sang et le Sérum des pléthoriques (en collaboration avec le D^r P.-Emile Weil). *C. R. de la Soc. de Biologie*, 31 octobre 1925.

— Un cas d'anémie pernicieuse cryptogénétique traité par des transfusions de sang de pléthorique (en collaboration avec le D^r P.-Emile Weil). *Bulletin Médical*, 1925, n° 48.

— Etude comparative des propriétés hémolytiques du plasma et du Sérum des hémoglobinuriques (en collaboration avec le D^r P.-Emile Weil). *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 11 décembre 1925.

— Influence du réchauffement sur les propriétés lytiques du plasma et du Sérum des Hémoglobinuriques (en collaboration avec le D^r P.-Emile Weil). *C. R. de la Soc. de Biol* 1925.

— La mesure de l'Equilibre hydristique par l'intradermo réaction à l'eau chlorurée sodique (en collaboration avec le D^r P. Chevallier). *C. R. de la Soc. de Biol.*, 14 décembre 1925.

— Sur un cas de grande hémophilie au cours d'un ictère lithiasique. Transfusions. Opération et guérison (en collabo-

ration avec le D^r P.-Emile Weil). *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 15 janvier 1926.

— Indications, technique et accidents de la Transfusion du Sang (en collaboration avec le D^r P. Chevallier). *L'Hôpital*, 1926.

— Recherches cliniques sur l'Hémoglobinurie (en collaboration avec le D^r P.-Emile Weil). *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 16 avril 1926.

— Deux cas de pléthore polyglobulique familiale (en collaboration avec le D^r P.-Emile Weil). *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 9 juillet 1926.

— Etude d'un cas d'Hémoglobinurie par fragilité globulaire (en collaboration avec le D^r P.-Emile Weil). *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 9 juillet 1926.

— Traitement médicamenteux de l'arythmie complète (en collaboration avec le D^r A. Clerc). *La Pratique Médicale française*, Février 1927.

— Agranulocytose ou Leucoblastose aiguë (en collaboration avec les D^{rs} A. Clerc et P.-N. Deschamps). *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 25 février 1927.

— Valeur thérapeutique du Sérum antidiphtérique purifié de Ramon (en collaboration avec MM. Lesné, Papillon et Diriaert). *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 25 février 1927.

— Etude analytique et critique de la Réaction de Donath et Landsteiner (en collaboration avec le D^r P.-Emile Weil). *Le Sang*, 1927, n° 2.

— Pronostic de l'arythmie complète (en collaboration avec le D^r A. Clerc). *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, Juillet 1927.

— Résultats statistiques de la vaccinothérapie dans les bronco-pneumonies de l'enfance (en collaboration avec les D^{rs} Lesné, Marquézy et Héraux). *5^e Congrès des Pédiatres de langue française, Lausanne*, 1927.

— Un cas de Leucoblastome chez un nourrisson de onze mois (en collaboration avec les D^{rs} Lesné et Héraux). *C. R. de la Soc. de Pédiatrie*, novembre 1927.

INTRODUCTION

L'hémoglobinurie est un symptôme qui se rencontre en clinique dans des circonstances très diverses. Dans certains cas, elle survient au cours d'infections ou d'intoxications: hémoglobinurie symptomatique. Dans d'autres, il semble que la crise d'hémoglobinurie réalise à elle seule toute la maladie : hémoglobinurie paroxystique, dont la mieux connue est l'hémoglobinurie a frigore. Classiquement, ces deux ordres de faits sont absolument distincts.

Les hémoglobinuries symptomatiques, facilement réalisables chez l'animal par l'injection de substances hémolysantes (toxines microbiennes ou poisons minéraux ou organiques) ne prêtent guère à discussion : le poison provoquant une hémolyse massive, l'hémoglobine est libérée et éliminée par le rein.

L'hémoglobinurie a frigore, au contraire, a donné lieu à des recherches innombrables. On s'est demandé tout d'abord où se produisait l'hémolyse. En effet, de nombreux auteurs avaient été frappés de ce que l'hémoglobinémie ne s'observait pas dans tous les cas, et ils pensaient que l'hémolyse devait se produire au niveau du parenchyme rénal (Murri, Chauffard, Robin, Hayem, J. Courmont). Cette théorie s'appuie d'autre part sur le fait qu'on observe des symptômes de néphrite dans l'hémoglobinurie a frigore (Chabrol et Bénard).

D'autre part, l'analogie qui existe entre l'hémoglobinurie a frigore et l'hémoglobinurie décrite par Lucet, chez le cheval, a fait admettre par certains auteurs une théorie musculaire de l'hémoglobinurie (Camus et Pagniez).

Ces conceptions sont peut-être vraies dans certains cas particuliers, mais, actuellement, on admet en général que l'hémoglobinurie est secondaire à une hémolyse intra-vasculaire. Cette théorie est basée d'une part, sur la possibilité de produire l'hémoglobinémie par le refroidissement local (épreuve d'Ehrlich), d'autre part, sur l'apparition d'hémolyse in-vitro par la double épreuve du refroidissement et du réchauffement (réaction de Donath et Landsteiner). Depuis cette découverte (1904), on semble s'être attaché surtout à l'étude des propriétés du sérum des hémoglobinuriques a frigore. A côté de découvertes très intéressantes concernant en particulier les rapports de la crise avec les phénomènes du choc colloïdologique, ces recherches ont eu pour résultat fâcheux de donner le jour à un nombre incalculable d'hypothèses pathogéniques fondées sur des expériences forcément artificielles, très différentes des phénomènes biologiques. A la faveur de ces hypothèses, la séparation entre les hémoglobinuries symptomatiques et l'hémoglobinurie a frigore s'est encore accentuée, au point que cette dernière semble être devenue une entité morbide spéciale dont Salen donne la définition suivante : « Etat pathologique dans lequel le froid déclenche des accès d'hémoglobinurie de courte durée et au cours duquel le refroidisse-

*ment local est capable de provoquer l'hémoglobi-
némie. Cet état est caractérisé d'autre part par la pro-
priété que possède le sérum d'hémolyser in-vitro ses
propres globules, ou des globules étrangers, par la
double épreuve du refroidissement et du réchauf-
fement. »*

*Les quatre observations suivantes que nous avons
étudiées dans le service de notre maître le Dr P.-Emile
WEIL, nous conduisent à une conception toute dif-
férente.*

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

P..., journalier, 56 ans, entré dans le Service le 2 Mai 1925.

Rien de notable dans les antécédents : scarlatine grave à l'âge de 20 ans, compliquée de néphrite. Pas de rhumatisme. Pas de syphilis connue ; Wassermann négatif.

Le malade se plaint de fatigue générale, avec fièvre et surtout de dyspnée : dyspnée d'effort et dyspnée paroxystique à type de crises asthmatiformes nocturnes, existant depuis 15 jours environ.

A l'examen : malade amaigri, pâle et cyanosé. 30 à 40 respirations par minute; douleurs thoraciques bilatérales, augmentées par les inspirations profondes et par la toux. La température, à 39° le jour de l'entrée, oscille dans les jours qui suivent entre 38 et 39. Pouls rapide, irrégulier (100 à 110 à la minute). Bruits du cœur mal frappés, très irréguliers de force et de rythme (arythmie complète). Pas de lésion orificielle. Tension artérielle : 14-9. Poumons submat aux deux bases, surtout du côté droit ; à l'auscultation, râles sous-crépitaux bilatéraux, remontant à droite jusqu'au tiers moyen du poumon. Expectoration peu abondante ; crachats aérés, très adhérents, ne contenant pas de bacilles de Koch. Le foie déborde le

rebord costal de deux travers de doigt, il est peu douloureux à la pression. La rate ne paraît pas augmentée de volume. Urines rares, ne contiennent ni sucre, ni albumine. Réflexes normaux ; pas de stigmates de spécificité.

Le diagnostic à l'entrée, est celui d'hyposystolie, déclenchée par une infection légère. Effectivement, au bout de quelques jours de repos au lit et de traitement tonicardiaque, la dyspnée diminue, ainsi que le point de côté et la toux ; la température revient à la normale, le pouls devient moins rapide. C'est alors qu'apparaît, le 4 Mai, la première crise d'hémoglobinurie ; alors que le malade n'avait pas quitté son lit et n'avait pas été exposé au froid. Sans symptôme fonctionnel inquiétant, la miction rouge se produit et le malade fait simplement remarquer, le matin, que ses urines ont changé de couleur. Elles sont de coloration malaga foncé et laissent déposer un sédiment abondant ; elles sont très chargées en albumine et la réaction de Meyer y est très fortement positive. Nous croyons à une hématurie, symptomatique d'une poussée de néphrite aiguë ; dans le culot de centrifugation, nous trouvons des diplocoques Gram positifs ayant l'aspect du pneumocoque, qui n'ont malheureusement pas été identifiés ; mais, à notre grande surprise, nous ne trouvons pas d'hématies dans les urines fraîchement recueillies.

L'hémoglobinurie se reproduit irrégulièrement le 5, le 6 et le 7 Mai, sans que le malade accuse d'autres troubles fonctionnels qu'une légère douleur lombaire et sans qu'il ait jamais été exposé au froid.

Examen de sang des 6 et 7 Mai.

Numération globulaire : G. R. 5 millions H. 80 0/0,
V. G. 0,80, G. B. 16.400.

Formule leucocytaire : Polynucléaires : 73. Mono-
nucléaires : 20. Lymphocytes : 3. Polynucléaires baso-
philes : 3. Myélocytes : 1.

Recherche des hématies granuleuses : négative.

Temps de saignement : une minute et demie, une
minute, deux minutes.

Coagulation : trois et quatre minutes.

Sérum laqué. Plasma citraté obtenu par centrifu-
gation immédiate du sang après la ponction veineuse :
également hémolysé.

Résistance globulaire : sang total : début de l'hé-
molyse 7 p. 1.000. Hémolyse totale : 4 p. 1.000.

Hématies déplasmatisées : début de l'hémolyse :
7 p. 1.000. Hémolyse totale : 3,5 p. 1.000.

Les hémolysines du Sérum ne peuvent être recher-
chées puisque le Plasma et le Sérum sont spontané-
ment laqués au sortir des vaisseaux.

Le 8 Mai, le plasma étant limpide, on pratique la
recherche directe des hémolysines par l'épreuve de
Kolmer (une goutte de plasma du malade est mélan-
gée à 30 gouttes de sérum physiologique à 9 p. 1.000.
On ajoute à ce mélange une goutte d'hématies déplas-
matisées et on place le mélange pendant deux heures
à l'étuve à 37°. Cette épreuve donne les résultats
suivants :

Tube I Hématies du malade + Sérum groupe II, pas
d'hémolyse ;

Tube II Hématies du malade + Sérum Groupe III, pas
d'hémolyse ;

Tube III Hématies du malade + Sérum groupe IV, pas d'hémolyse ;

Tube IV Hématies du malade + Sérum du malade, hémolyse.

Le 10 Mai, nouvelle crise d'hémoglobinurie, précédée cette fois de frissons prolongés, toux quinteuse, dyspnée, douleur épigastrique. L'hémoglobinurie se reproduit à plusieurs reprises les 10 et 11 mai ; deux prises de sang pratiquées montrent encore l'hémolyse du plasma et du sérum. Depuis le 11 Mai 1925, le malade n'a plus eu de crise d'hémoglobinurie jusqu'à sa sortie du Service.

Le 12 Mai, l'hémoglobinurie a cessé, mais les urines sont très albumineuses. Le sérum est hémolysé, mais le plasma est limpide. La réaction de Donath et Landsteiner donne les résultats suivants :

Tube I Plasma P... + globules normaux : hémolyse.

Tube II Plasma P... + globules P... : hémolyse.

Tube III Plasma normal + globules normaux : pas d'hémolyse.

Tube IV Plasma normal + globules P... : pas d'hémolyse.

Le 13 Mai, une numération montre que les crises répétées qu'a subies le malade se soldent par un déficit globulaire de près de moitié : G. R. : 2.660.000 ; H. 60 0/0. V. G. 1,15. G. B. 14.000.

Formule leucocytaire : polynucléaires neutrophiles: 79 0/0; poynucléaires basophiles: 3. Mononucléaires: 11. Lymphocytes: 3. Myélocytes: 4.

Le 14 Mai, l'hémolyse spontanée ayant complètement disparu dans le plasma et le sérum, on fait

subir au malade l'épreuve du bain de bras froid (eau à 15° pendant une demi-heure). Cette épreuve est suivie presque immédiatement d'un frisson intense durant trois heures avec angoisse extrême, dyspnée, sensation de barre épigastrique et douleurs lombaires. 20 minutes après le bain froid se produit une hémoglobinurie massive qui se répète à trois ou quatre mictions successives. Le plasma et le sérum recueillis au moment du frisson présentent une teinte rouge cerise intense.

Le 15 Mai, l'hémoglobinurie a disparu ; Meyer négatif ; mais les urines contiennent encore de l'urobiline.

Le 18 Mai, un essai d'hémolyse provoquée par un repas toxique (charcuterie) reste négatif.

Le 19 Mai, sérum spontanément hémolysé ; plasma normal.

Epreuve de Donath et Landsteiner :

Tube I Plasma P... + Hématies P... : Hémolyse intense.

Tube II Plasma P... + Hématies groupe II : Hémolyse intense.

Tube III Plasma P... + Hématies groupe III : Hémolyse intense.

Tube IV Plasma P... + Hématies groupe IV : Hémolyse intense.

Tube V Plasma groupe II + Hématies P... : pas d'hémolyse.

Tube VI Plasma groupe II + Hématies groupe II : pas d'hémolyse.

Tube VII Plasma groupe II + Hématies groupe III : pas d'hémolyse.

Tube VIII Plasma groupe II + Hématies groupe IV :
pas d'hémolyse.

Tube IX Plasma groupe III + Hématies P... : pas d'hémolyse.

Tube X Plasma groupe III + Hématies groupe II : pas d'hémolyse.

Tube XI Plasma groupe III + Hématies groupe III :
pas d'hémolyse.

Tube XII Plasma groupe III + Hématies groupe IV :
pas d'hémolyse.

Tube XIII Plasma groupe IV + Hématies P... : pas d'hémolyse.

Tube XIV Plasma groupe IV + Hématies groupe II :
pas d'hémolyse.

Tube XV Plasma groupe IV + Hématies groupe III :
pas d'hémolyse.

Tube XVI Plasma groupe IV + Hématies groupe IV :
pas d'hémolyse.

L'immersion de l'avant-bras pendant une demi-heure dans un bain à 50° semble diminuer les propriétés hémolytiques du plasma. En effet, l'épreuve de Donath pratiquée sur le plasma donne les résultats suivants :

Tube I Plasma P... après le bain + Hématies P...
avant : pas d'hémolyse.

Tube II Plasma P... après le bain + Hématies P...
après : pas d'hémolyse.

Tube III Plasma P... avant le bain + Hématies P...
après : hémolyse.

Tube IV Plasma P... après le bain + Hématies groupe
II : pas d'hémolyse.

Tube V Plasma P... après le bain + Hématies groupe III : pas d'hémolyse.

Tube VI Plasma P... après le bain + Hématies groupe IV : pas d'hémolyse.

Le 21 Mai, la recherche des hémolysines est pratiquée à nouveau, non plus sur le plasma, mais sur le sérum. Pour obtenir un sérum non hémolysé spontanément, nous employons l'artifice suivant : le sang est recueilli dans un tube paraffiné, il est centrifugé immédiatement et l'on opère sur le sérum exsudé du caillot obtenu par coagulation du plasma.

Cette recherche montre quelle différence radicale existe entre le plasma et le sérum au point de vue des propriétés hémolytiques.

Dans une première expérience, on opère à la température ordinaire :

Tube I Sérum P... + Hématies P... : hémolyse.

Tube II Sérum P... + Hématies normales : hémolyse légère.

Tube III Plasma P... + Hématies P... : pas d'hémolyse.

Dans une deuxième expérience, on pratique la réaction de Donath :

Tube I Sérum P... + Hématies P... : hémolyse.

Tube II Sérum P... + Hématies normales : hémolyse.

Tube III Plasma P... + Hématies P... : pas d'hémolyse.

L'intensité de l'action hémolytique du Sérum est plus marquée quand elle se produit en même temps que la coagulation : en effet, quand on provoque la coagulation du mélange de Plasma paraffiné et d'une goutte d'hématies par l'introduction d'une baguette de verre dans le tube, l'hémolyse du Sérum exsudé est

beaucoup plus intense que celle que l'on obtient par l'action du Sérum sur les hématies.

Le 25 Mai, nous pratiquons une série d'expériences de contrôle :

1° Recherche des hémolysines sur le Sérum (de Plasma paraffiné).

a) à la température ordinaire :

Tube I Sérum P... + Hématies P... : hémolyse nette.

Tube II Sérum P... + Hématies normales groupe II : hémolyse nette.

Tube III Sérum normal + Hématies P... : pas d'hémolyse.

Tube IV Sérum normal + Hématies normales : pas d'hémolyse.

b) réaction de Donath et Landsteiner :

Tube I Sérum P... + Hématies P... : hémolyse nette.

Tube II Sérum P... + Hématies normales : hémolyse nette.

Tube III Sérum normal + Hématies P... : pas d'hémolyse.

Tube IV Sérum normal + Hématies normales : pas d'hémolyse.

2° Recherche de la réaction de Donath sur le Plasma citraté :

Tube I Plasma P... + Hématies P... : pas d'hémolyse.

Tube II Plasma P... + Hématies normales : pas d'hémolyse.

Tube III Plasma normal + Hématies P... : pas d'hémolyse.

Tube IV Plasma normal + Hématies normales : pas d'hémolyse.

3° Epreuve du bain de bras froid :

Après 20 minutes de bain froid (12°), on observe un léger frisson qui dure un quart d'heure : pas d'hémoglobinurie consécutive. Pourtant, le Plasma recueilli après le bain présente une hémolyse très légère, mais nette.

Le 28 Mai, on essaye de provoquer l'hémolyse par une injection de quinine (0 gr. 60 intra-musculaire) ; cette épreuve reste absolument négative.

Le 29 Mai, numération globulaire : Globules rouges : 3.400.000. H ; 70 0/0 V. G. 1,02. G. B. . 7.600.

Formule leucocytaire : Polynucléaires neutrophiles : 68. Polynucléaires éosinophiles : 2. Moyens mononucléaires : 25. Grands Mononucléaires : 3. Lymphocytes : 2.

Le 1^{er} Juin, le malade sort du Service : il n'existe plus à ce moment d'hémolyse spontanée du Plasma ni du Sérum. La réaction de Donath et Landsteiner donne les résultats suivants :

Tube I Plasma P... + Hématies P... : pas d'hémolyse.

Tube II Sérum P... + Hématies P... : hémolyse légère.

Le cœur est régulier. La dyspnée a disparu ainsi que les râles de congestion des bases. Le malade n'a plus eu de crise d'hémoglobinurie spontanée depuis le 11 Mai.

Le 4 Août, le malade rentre dans le Service pour une petite poussée de bronchite. Il n'a pas eu de crise d'hémoglobinurie depuis sa sortie de l'hôpital.

A l'examen : malade anhélant (45 respirations par minute) cœur très irrégulier, pouls 110. Râles fins aux deux bases. Foie un peu augmenté de volume. Urines:

un litre par jour, coloration normale ; pas trace d'albumine.

Examen de sang : G. R. : 4.230.000 H. 100 0/0. V. G. 1,124 ; G. B. : 5.400.

Polynucléaires neutrophiles : 52. Polynucléaires eosinophiles : 1. Mononucléaires : 29. Lymphocytes : 16. Mélocytes : 2.

Dans les jours qui suivent, ces symptômes s'amendent.

Le 7 Août, le Plasma et le Sérum sont de coloration normale, la réaction de Donath donne les résultats suivants :

Tube I Plasma P... + Globules P... : pas d'hémolyse.

Tube II Sérum P... + Globules P... : pas d'hémolyse.

L'épreuve du bain de bras froid n'est suivie d'aucun symptôme fonctionnel, ni d'hémoglobinurie. Le Plasma et le Sérum sont de coloration normale après le bain.

Le 11 Août, la réaction de Donath est à nouveau négative pour le Plasma et le Sérum.

Le 14 Août, nouvelle réaction de Donath et Landsteiner négative.

Injection de 0 gr. 15 de Novar intra-veineux. Le soir de l'injection, le malade est pris de dyspnée, avec angoisse et de céphalée.

Le 16 Août, injection de 0 gr. 30 de Novar, suivie immédiatement de dyspnée violente avec sensation de mort imminente, pâleur intense, sueurs profuses. En même temps, le malade accuse une douleur lombaire très vive. Pendant la crise, on prélève le sang à la veine. Le Plasma est clair, mais le Sérum est

hémolysé. La réaction de Donath et Landsteiner est négative pour le Plasma ; positive pour le Sérum. Le soir de l'injection, albuminurie avec réaction de Meyer positive.

Les symptômes inquiétants s'amendent très rapidement. On cesse les injections de Novar et tout rentre dans l'ordre.

Le 23 Août, réaction de Donath et Landsteiner négative pour le Plasma et le Sérum.

Le malade sort du Service.

Le 20 Septembre, le malade est revu, il n'a pas eu de nouveaux accidents, pas d'hémoglobinurie.

Epreuve de Donath négative.

Coagulation en 12 et 23 minutes, Sérum normal.

Le 4 Octobre, même état. Rien à signaler pendant la période précédente.

Epreuve du bain froid négative.

Réaction de Donath et Landsteiner négative.

Depuis cette époque, le malade est revenu à plusieurs reprises dans le Service et l'on n'a plus constaté chez lui aucun symptôme anormal.

OBSERVATION II.

M..., 28 ans, entré dans le Service le 22 Novembre 1925, adressé au D^r WEIL pour un purpura chronique.

Rien à signaler dans ses antécédents, tant héréditaires que personnels. Pas d'accidents hémorragiques dans le passé, sauf quelques épistaxis dans l'enfance et des gingivorragies après le brossage des dents. Pas

de syphilis. Depuis 1921, le malade a engraisé de 24 kilos. Il présente, depuis cette époque, de la polyphagie et de la polydipsie. En même temps que cette obésité apparaissait un certain degré de frigidité.

A l'entrée du malade à l'hôpital, le purpura persiste depuis cinq semaines environ. L'éruption s'est produite sans prodromes, ni phénomènes infectieux, ni douleurs articulaires, ni troubles digestifs.

A l'examen, les deux membres inférieurs sont couverts d'éléments de petite taille (un pois environ), de couleur violacée ou noirâtre. Pas de pétéchies sur le reste du corps. Cette éruption ne s'est accompagnée d'aucune hémorragie viscérale ou muqueuse, mais 15 jours environ avant le début, le malade signale une épistaxis abondante qui aurait nécessité un tamponnement des fosses nasales.

L'examen somatique est à peu près négatif. Poumons normaux, cœur normal, tension artérielle 14/8. Le foie et la rate ne paraissent pas augmentés de volume. Pas de stigmates de spécificité. Wassermann négatif.

Le seul fait important est l'existence d'une albuminurie de 1 gr. 50 à 2 gr., absolument méconnue d'ailleurs, le malade n'ayant jamais présenté de signes de mal de Bright. Nous avons vu, d'autre part, que la tension artérielle n'était pas élevée ; de plus, le taux de l'urée sanguine était de 0 gr. 22.

Examen de sang : temps de saignement : 3 minutes et demie, 3 minutes, 2 minutes.

Coagulation en 10 minutes et 5 minutes ; trace de sédimentation, pas de rétraction du caillot.

G. R. : 5 millions H. 100 V. G. 1 ; G. B. : 11.400.

Formule leucocytaire : Polynucléaires neutrophiles : 53. Polynucléaires éosinophiles : 3. Mononucléaires : 31. Lymphocytes : 2. Macrophages : 1.

Hématoblastes : 79.000.

Pas d'hématies granuleuses.

Notre attention étant attirée à ce moment (à cause de l'exemple de notre précédent malade) sur les formes frustes de l'hémoglobinurie, nous recherchâmes si l'albuminurie que nous constatons et qui persistait malgré le régime, n'était pas une hémoglobinurie larvée. Effectivement, la réaction de Meyer était fortement positive et l'on ne trouvait pas d'hématies dans le culot de centrifugation.

Ce n'est que huit jours après l'entrée du malade à l'hôpital, qu'une crise franche d'hémoglobinurie se produit pour la première fois : le 30 Novembre, les urines sont nettement rouges (Meyer et Weber positifs) et ne contiennent pas d'hématies. Cette crise s'est produite sans aucun prodrome. L'hémoglobinurie réapparaît de façon irrégulière, avec des rémissions et des reprises, jusqu'au 6 Décembre. Elle ne s'est pas reproduite ensuite, mais l'albuminurie a persisté malgré tous les traitements institués.

Le 25 *Novembre*, la résistance globulaire donne les résultats suivants : début de l'hémolyse : 4 p. 1.000. Hémolyse totale : 3 p. 1.000.

L'immersion du bras dans l'eau froide pendant une demi-heure détermine l'hémolyse du Sérum mais non l'hémolyse du Plasma.

Le 3 *Décembre*, l'épreuve de Kolmer ne met pas d'hémolysine en évidence :

Tube I Sérum M... + Hématies M... : pas d'hémolyse.

Tube II Sérum M... + Hématies groupe II : pas d'hémolyse.

Tube III Sérum M... + Hématies groupe III: pas d'hémolyse.

Tube IV Sérum M... + Hématies groupe IV : pas d'hémolyse.

Par contre, la réaction de Donath et Landsteiner est positive pour le Sérum :

Tube I Sérum M... + Hématies M... : hémolyse.

Tube II Sérum M... + Hématies normales groupe II : hémolyse.

Tube III Sérum M... + Hématies normales groupe III: hémolyse.

Tube IV Sérum M... + Hématies normales groupe IV: hémolyse.

mais elle est négative pour le Plasma.

Le 5 *Décembre*, l'injection au lapin de 5 CC de Sérum du malade dans la veine de l'oreille, déclenche une hémoglobinurie franche, tandis qu'un lapin témoin, injecté avec la même quantité d'un Sérum normal ne présente aucun trouble.

Le même jour, la réaction de Donath et Landsteiner est à nouveau nettement positive :

Tube I Sérum M... + Hématies M... : hémolyse intense.

Tube II Sérum M... + Hématies normales groupe II: hémolyse intense.

Tube III Sérum M... + Hématies normales groupe III :
hémolyse intense.

Tube IV Sérum M... + Hématies normales groupe IV :
hémolyse intense.

Tube V Plasma M... + Hématies M... : hémolyse nette.

Tube VI Plasma M... + Hématies normales groupe II :
hémolyse nette.

Tube VII Plasma M... + Hématies normales groupe
III : hémolyse nette.

Tube VIII Plasma M... + Hématies normales groupe
IV : hémolyse nette.

L'immersion du bras dans l'eau à 38° pendant une
heure détermine d'importantes modifications :

1° La coagulation se fait plus rapidement après
le bain ;

2° Le caillot se rétracte mieux ;

3° Les propriétés lytiques du Sérum sont nette-
ment diminuées. En effet, l'épreuve de Donath donne
les résultats suivants :

Tube I Sérum M... + Hématies M... : hémolyse légère.

Tube II Sérum M... + Hématies normales groupe II :
hémolyse légère.

Tube III Sérum M... + Hématies normales groupe III :
hémolyse légère.

Tube IV Sérum M... + Hématies normales groupe IV :
hémolyse légère.

Réaction négative dans le Plasma.

Le 7 *Décembre*, après une promenade de deux
heures dans la cour de l'Hôpital, à 9 heures du matin,
on constate une forte hémoglobinurie : urine rouge
foncé, augmentation considérable de l'albumine, réac-

tion de Meyer fortement positive. Au moment de l'hémoglobinurie, le Plasma et le Sérum sont de coloration normale. La réaction de Donath est négative dans le Plasma, très légèrement positive dans le Sérum.

Le 8 *Décembre*, l'injection intra-veineuse de 0 gr. 15 de Novar, n'est suivie d'aucune réaction clinique. Les urines émises après l'injection sont de coloration normale.

Le 10 *Décembre*, injection de 0 gr. 30 de Novar. Aucune réaction clinique. Le Sérum recueilli avant l'injection est normal. 4 heures après, il ne présente pas de modifications. L'épreuve de Donath est fortement positive, avant comme après l'injection.

Le 15 *Décembre*, aucune manifestation clinique, aucune modification du Plasma et du Sérum après injection de 0 gr. 45 de Novar. L'épreuve de Donath est, ce jour-là, très faiblement positive dans le Sérum, négative dans le Plasma. Pas de modifications après l'injection.

Le 17 *Décembre*, nouvelle poussée de purpura. En même temps, augmentation de l'albuminurie et réaction de Meyer plus intense. Pas de modifications de la réaction de Donath.

Le 18 *Décembre*, injection sous-cutanée de 20 CC de sang d'un sujet normal. Aucune réaction clinique. Pas d'hémoglobinurie, pas de modifications du Plasma et du Sérum.

Le 9 *Janvier*, la réaction de Donath et Landsteiner est négative dans le Plasma et le Sérum.

Le 22 *Février*, les urines sont toujours très albu-

mineuses (1 gr.), Meyer fortement positif. Après centrifugation, le culot renferme une flore microbienne abondante, pas de cylindres, pas d'hématites, pas de leucocytes.

Résistance globulaire : début de l'hémolyse : 6 p. 1.000. Hémolyse complète : 3 p. 1.000.

Epreuve du bain de bras froid (une heure à 0°), aucune modification du Plasma et du Sérum. Pas de réaction clinique. Urines sans changement. Réaction de Donath :

Tube I Sérum avant + hématies avant le bain : pas d'hémolyse.

Tube II Sérum après + hématies après le bain : pas d'hémolyse.

Le 23 *Février*, le malade sort de l'Hôpital. Le purpura a disparu, mais l'albuminurie persiste entre 0 gr. 50 et 1 gr., avec réaction de Meyer positive.

Nous n'avons plus revu le malade depuis cette époque.

OBSERVATION III.

L..., 49 ans, employé de chemin de fer. Entre dans le Service le 14 Avril 1926 (adressé au Dr WEIL par le Dr RIEUX).

Dans les antécédents héréditaires, on ne trouve rien de très spécial. Père mort d'accident à 65 ans. Mère vit encore (81 ans). Aucun antécédent hémorragique ni hépatique dans les ascendants et les collatéraux.

Antécédents personnels : scarlatine à l'âge de 10

ans, chancre syphilitique suivi de roséole à 23 ans, traité par des pilules de Ricord, de la Liqueur de Van Swieten et iodure de potassium pendant 3 ans. Aucun traitement depuis.

Engagé dans l'Infanterie de marine, il est envoyé au Tonkin en Décembre 1901. En 1902, accès quotidiens de fièvre avec frissons et vomissements bilieux ; traité par la quinine (on aurait porté à ce moment le diagnostic de fièvre bilieuse hémoglobinurique). Après 2 mois de traitement, il est envoyé dans un nouveau poste, où il présente à nouveau des accès fébriles. Evacué en France, les accès se reproduisent quotidiennement pendant un mois ; des injections d'un produit dont il ne se rappelle pas le nom, auraient fait cesser les accès. Depuis 1902 jusqu'en 1913, le malade a fait de multiples séjours aux Colonies (Sénégal, Soudan, Cochinchine, Guinée) sans présenter de nouveaux accès de paludisme.

Mobilisé en 1914, il a passé deux hivers dans les Alpes et, malgré des températures de 22° au-dessous de 0, il n'a présenté à aucun moment de crise d'hémoglobinurie.

Marié en 1910, femme bien portante, 4 enfants bien portants. Une fausse-couche.

Les premiers accidents récents datent de l'hiver 1923-1924. Le malade remarque à ce moment que ses urines sont rouge foncé quand il s'expose au froid. Traité au Val de Grâce par le Dr RIEUX (autosérothérapie), sans résultat, puisque, deux jours après sa sortie, il présentait une nouvelle crise d'hémoglobinurie.

De 1924 à 1926, les crises se répètent à intervalles variables, toujours déclenchés par le froid. Pendant cette période, le malade devient de plus en plus sensible à l'abaissement de température, à tel point qu'au moment où il entre dans le Service, le simple lavage des mains à l'eau froide suffit à déclencher un accès.

L'hémoglobinurie se produit au milieu d'un ensemble de troubles qui sont toujours à peu près les mêmes : environ une demi-heure après le refroidissement, le malade ressent un mal de tête passager et des bouffées de chaleur. Au même moment, il accuse une douleur à l'endroit qui a été le siège de la sensation de froid initiale (mains, pieds, genoux). Enfin, apparaît la miction rouge et cette coloration persiste pendant une heure ou deux. Il n'existe aucun autre trouble de l'état général. Pas d'ictère ni d'anémie.

A l'examen, bon état général, pas d'amaigrissement. Poumons normaux. Cœur de volume normal, bruits bien frappés, rythme régulier (pouls 60). Tension artérielle 14/6. Foie non augmenté de volume. Rate non palpable ; matité splénique normale. Réflexes tendineux normaux ; réflexes pupillaires normaux. Dans l'intervalle des crises, le fonctionnement rénal paraît normal. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. La réaction de Meyer est négative.

Examen du sang (16 Avril 1926).

Temps de saignement : 5 minutes, 3 minutes, 2 minutes et demie,

Coagulation en 13 minutes, pas de sédimentation.
Pas de rétraction du caillot.

G. R. : 4.050.000 H. 80 V. G. 1 ; G. B. : 5.800.

Polynucléaires neutrophiles : 46. Mononucléaires :
50. Lymphocytes : 2. Myélocytes : 2.

Quelques hématies granuleuses.

Résistance globulaire (hématies déplasmatisées) :

Début de l'hémolyse : 5 p. 1.000. Hémolyse intense
à 4,5 p. 1.000. Hémolyse totale à 4 p. 1.000.

Recherche de l'autoagglutination des hématies :
positive.

En vue de faire une réaction de Donath et Landsteiner, on mélange le sang citraté avec du sérum isotonique. La première eau de lavage et celle des deux lavages suivants sont hémolysées. La quatrième reste limpide. Tout se passe comme s'il suffisait de refroidir le sang de 37° à la température du laboratoire pour provoquer l'hémolyse.

Réaction de Donath et Landsteiner (sérum et hématies recueillies à 37°) :

Sérum L... + Hématies L... une demi-heure à 0° et
2 heures à 37° : hémolyse intense.

Réaction de Widal, Abrami et Brissaud :

Sérum L... + Hématies L... 20 minutes à 0°. Centrifugation et lavage des hématies dans un sérum isotonique refroidi. Addition d'une goutte de sérum normal. Etuve à 37°, 2 heures : Hémolyse moins intense que par l'épreuve directe.

Recherche des hémolysines du Sérum vis-à-vis de ses propres hématies et d'hématies normales du même groupe et d'un groupe différent et de la fragi-

lité globulaire vis-à-vis de sérums normaux (les tubes sont placés pendant 2 heures à 37°) :

Tube I Sérum L... + Hématies L... : Hémolyse intense.

Tube II Sérum L... + Hématies groupe II : Hémolyse intense.

Tube III Sérum L... + Hématies groupe IV : Hémolyse intense.

Tube IV Sérum II + Hématies L... : pas d'hémolyse.

Tube V Sérum II + Hématies groupe II : pas d'hémolyse.

Tube VI Sérum II + Hématies groupe IV : pas d'hémolyse.

Tube VII Sérum IV + Hématies L... : Hémolyse nette.

Tube VIII Sérum IV + Hématies groupe II : hémolyse légère.

Tube IX Sérum IV + Hématies groupe IV : pas d'hémolyse.

Epreuve du bain de bras froid (une heure dans l'eau contenant un fragment de glace). Après dix minutes de bain, céphalée. Après 45 minutes, grand frisson prolongé, malaise intense. Douleur vive dans l'hypocondre droit. Vomissement bilieux. 3 heures et demie après le bain, le malade émet 200 CC d'urine noire contenant des cylindres granuleux, mais pas d'hématies. En même temps, apparition de subictère cutané et conjonctival. Elévation thermique : 39°. Le plasma recueilli à l'avant-bras soumis à l'épreuve est fortement hémolysé. Le sang paraît coaguler normalement, en fiole d'Erlenmeyer, mais une heure après, redissolution du caillot. Le sérum exsudé du caillot est beaucoup plus foncé que le plasma,

Une numération globale faite 6 heures après l'épreuve, ne montre pas de diminution du chiffre des hématies.

La résistance des globules recueillis après l'épreuve d'Erlich donne les mêmes résultats qu'avant cette épreuve.

A la suite du bain froid, les urines de chaque miction sont examinées séparément. Elles restent rouges jusqu'au 17 Avril à 14 heures 15. Mais la réaction de Meyer y est positive jusqu'au 19 Avril, et l'albuminurie persiste jusqu'au 27 Avril, et l'on trouve à plusieurs reprises des cylindres granuleux.

Le 20 Avril, le malade accuse une douleur lombaire, et l'on constate un peu d'oedème au niveau de la région sacrée.

Le 22 Avril, augmentation notable de poids (3 kgs en 8 jours: 53 kgs contre 51 kgs 800 à l'entrée). Quelques vomissements bilieux.

Le 27 Avril, le malaise général persiste, mais va en s'atténuant. Le subictère a complètement disparu, ainsi que l'oedème de la région sacrée.

Dosage de l'urée dans le sang : 2 gr. 35 (contre 0 gr. 45 à l'entrée).

Résistance globulaire : Début de l'hémolyse : 5 p. 1.000 ; hémolyse totale : 3,5 p. 1.000.

Recherche des hémolysines du sérum vis-à-vis de ses propres hématies : (les tubes sont placés pendant 2 heures à l'étuve à 37°) :

Tube I sérum L... (recueilli à la température ambiante) + hématies L... : pas d'hémolyse.

Tube II sérum L... (recueilli et maintenu à 37°) +
hématies L... : pas d'hémolyse.

Réaction de Donath et Landsteiner :

1° avec le sérum recueilli à la température ambiante :
hémolyse intense.

2° avec le sérum recueilli et maintenu à 37° : hémolyse intense.

3° avec le plasma : hémolyse légère.

Réaction de Widal, Abrami et Brissaud :

La réaction est impossible : le seul lavage des hématies dans le sérum isotonique refroidi à 0° détermine une hémolyse intense.

Le 29 Avril, injection de 0 gr. 15 de Novar ; très bien supportée. Pas de modification des urines après l'injection.

Le 30 Avril, tous les malaises ont disparu. Volume des urines : 2 litres 500. Traces d'albumine. Poids : 51 kgs 800 (contre 53 kgs 700 le 22 avril).

Le 1^{er} Mai, Albumine : néant. Réaction de Meyer négative.

Le 2 Mai, Injection de 0 gr. 30 de Novar, bien supportée. Urines normales, après comme avant l'injection. Urée sanguine : 1 gr. 25.

Le 6 Mai, le malade a une impression de refroidissement des membres inférieurs. Urines légèrement teintées à la suite ; réapparition de l'albuminurie et de la réaction de Meyer. 6 heures plus tard, les urines sont de nouveau normales : disparition de l'albumine ; Meyer négatif.

Le 7 Mai, injection de 0 gr. 45 de Novar. Rien à signaler à la suite de cette injection. La diurèse est

très abondante (3 litres) ; pas d'albuminurie. Le poids est tombé à 49 kgs 950. Urée sanguine : 0 gr. 30. Excellent état général.

Le 10 Mai, injection intra-musculaire de 1 CC de Soluprotéine. Aucun phénomène de choc consécutif; pas de modification des urines.

Le 14 Mai, injection de 0 gr. 45 de Novar, bien tolérée .

Le 15 Mai, très bon état général ; poids 51 kgs 400, en augmentation de 1 kg 450, malgré la disparition complète de l'oedème de la région lombaire ; et une diurèse quotidienne de 3 litres.

Le 16 Mai, injection intra-veineuse de 1 CC de soluprotéine. Aucun trouble réactionnel, mais les urines recueillies une heure après l'injection, contiennent de l'albumine, et la réaction de Meyer y est nette. Une heure plus tard, l'albuminurie a cessé, et le Meyer est négatif. Dans la soirée, albumine : néant. Meyer négatif.

Le 19 Mai, injection de 0 gr. 60 de Novar. Aucun trouble consécutif. Pas de modification des urines.

Le 21 Mai, G. R. 3.050.000, H. 60 0/0, G. B. 5.600. Une injection intra-veineuse de 1 cc 1/2 de soluprotéine ne détermine aucun phénomène réactionnel. Pas d'hémoglobinurie, ni d'albuminurie.

Recherche des hémolysines du sérum vis-à-vis de ses propres globules et de globules normaux (2 heures à 37° : pas d'hémolyse.

Réaction de Donath :

Tube I Sérum L... + hématies L... : hémolyse intense.

Tube II Sérum L... + hématies groupe IV : hémolyse intense.

Tube III Plasma L... + hématies L... : hémolyse intense.

Le 24 Mai, épreuve du bain de bras chaud (50 minutes à 40°) : aucune réaction clinique, aucun malaise. Les urines émises après le bain sont claires ; albumine néant. Meyer négatif.

Le sang recueilli au bras soumis au bain chaud est plus rouge qu'avant l'expérience. Pas de différence notable entre la coloration du Plasma recueilli avant et après. Le Sérum est un peu moins jaune après le bain (Fouchet avant : 1/40.000 ; après : 1/35.000).

Résistance globulaire : avant le bain : début 5 p. 1.000 ; hémolyse totale : 3,5 p. 1.000.

Après le bain : début : 3,5 p. 1.000 ; hémolyse totale : 3 p. 1.000.

Recherche des hémolysines avant et après le bain : négative.

Réaction de Donath et Lansteiner :

Tube I Sérum avant le bain + hématies avant : hémolyse nette.

Tube II Sérum avant le bain + hématies après : hémolyse nette.

Tube III Plasma avant le bain + hématies avant : hémolyse nette.

Tube IV Sérum après le bain + hématies avant : hémolyse nette.

Tube V Sérum après le bain + hématies après : hémolyse nette.

Tube VI Plasma après le bain + hématies avant : hémolyse nette.

Tube VII Plasma après le bain + hématies après : hémolyse nette.

Le 26 *Mai*, injection de 0 gr. 60 de Novar sans aucune réaction clinique et sans modification des urines.

Le 31 *Mai*, injection de 0 gr. 75 de Novar sans incident.

Le 7 *Juin*, injection de 0 gr. 75 de Novar.

Le 11 *Juin*, albumine néant. Réaction de Meyer négative.

Coagulation en 10 et 20 minutes. Légère rétraction du caillot, sérum légèrement hémolysé.

Réaction de Donath : négative.

Résistance globulaire : début de l'hémolyse 4 pour 1.000. Hémolyse totale : 3 p. 1.000.

L'injection intra-veineuse de 2 cc de la solution :

Peptone de Witte : 0 gr. 10

Chlorure de sodium : 0 gr. 01

Eau distillée : 2 cc

est parfaitement tolérée. Deux heures après cette injection, la réaction de Donath et Landsteiner demeure négative. Pas de modification de la résistance globulaire.

Le 14 *Juin*, injection de 0 gr. 90 de Novar.

Le 17 *Juin*, le malade sort de l'hôpital. Etat général excellent.

Le 21 *Juin*, injection de 0 gr. 90 de Novar.

Urée sanguine : 0 gr. 30.

Le 25 *Juin*, depuis sa sortie du service, le malade est chez lui à la campagne ; il s'occupe de son jardin. A plusieurs reprises, il s'est exposé à l'air frais (à une température qui, autrefois, aurait à coup sûr déclenché l'hémoglobinurie) sans qu'il en ressente aucun malaise et sans que ses urines changent de coloration.

Les urines examinées ne contiennent pas d'albumine. Réaction de Meyer : négative.

Épreuve du bain de bras froid (20 minutes dans l'eau contenant un fragment de glace : de 9 h. 40 à 10 heures). Durant l'épreuve, le malade n'éprouve aucun malaise. Pendant une demi-heure environ après l'expérience, il a une certaine difficulté à se réchauffer, puis tout rentre dans l'ordre.

A 10 h. 30, il émet une petite quantité d'urine brunâtre.

A 11 h. 10, et à 11 h. 47, nouvelle émission d'urine plus foncée (bière forte).

A 13 h. 55, les urines sont moins colorées.

A 14 h. 30, elles ont repris leur aspect normal.

Les urines des quatre premières mictions donnent une réaction de Meyer très nette. Elles contiennent une notable quantité d'albumine. A l'examen microscopique, pas d'hématies, ni de cylindres.

Le Plasma et le Sérum prélevés avant l'épreuve sont de coloration normale. La recherche directe des hémolysines y est négative. Mais la réaction de Donath est positive.

Immédiatement après le bain, le Sérum et le Plasma sont rouge cerise.

Résistance globulaire :

Avant le bain froid : début de l'hémolyse : 4,5 pour 1.000 ; hémolyse totale : 3,5 p. 1.000 ;

Après le bain : début : 4 p. 1.000 ; hémolyse totale : 3 p. 1.000.

(La résistance globulaire n'a pas de valeur après le bain froid, car les trois premières eaux de lavage (Sérum à 9 p. 1.000) présentaient déjà une coloration rouge intense).

Réaction de Wassermann positive totale.

Le malade est revu le 1^{er} Juillet. Aucun malaise dans les jours qui ont suivi le bain froid.

Le 1^{er} *Juillet*, les urines sont claires et ne contiennent pas d'albumine.

Le malade revient consulter le 1^{er} Septembre. Rien à signaler pendant les mois de Juillet et d'Août. En août, il a pris un bain froid qui ne détermina pas d'hémoglobinurie. Ce bain fut seulement suivi d'un peu d'urticaire.

Le 1^{er} Septembre, avant de venir à l'hôpital, il a pris un nouveau bain froid, suivi encore d'une poussée d'urticaire. Les urines émises deux heures après le bain ne contiennent ni hémoglobine, ni albumine.

Le 21 *Septembre*, le malade reprend un nouveau bain froid, sans réaction d'aucune sorte. Il n'a plus présenté d'hémoglobinurie.

Résistance globulaire : début : 4,5 p. 1.000 ; Hémolyse totale : 3,5 p. 1.000.

Recherche directe des hémolysines (deux heures à 37°) : négative.

Réaction de Donath et Landsteiner : négative dans le Plasma, positive dans le Sérum.

Réaction de Wassermann : positive forte.

OBSERVATION IV.

M..., 60 ans, employé des Douanes. Entré dans le Service du Dr WEIL le 26 Novembre 1925, parce qu'à deux reprises, il a eu des urines rouges.

Dans les antécédents, érysipèle en 1923. Pas de maladie vénérienne. Pas de paludisme. Aucun antécédent hémorragique.

L'incident qui amène le malade à consulter s'est produit le 18 Novembre ; étant sorti le matin, il eut très froid aux pieds et aux mains. A gauche, les doigts étaient « comme morts » et ils étaient le siège de fourmillements et de picotements très pénibles. Quelques heures plus tard, sans trouble prémonitoire (ni frisson, ni dyspnée, ni angoisse, ni douleur lombaire), le malade constate que ses urines sont rouges, d'apparence sanglante. Aux trois mictions suivantes, les urines ont les mêmes caractères. Mais, dans la soirée, elles étaient redevenues claires et elles le restaient également le lendemain.

Deux jours plus tard, le malade s'étant de nouveau exposé au froid, constate encore que ses urines sont sanglantes à trois mictions différentes. L'examen d'un échantillon de ces urines donne les réactions chimiques de l'hémoglobine. Mais il n'y a pas d'hématies dans le culot de centrifugation.

En dehors de cette émission d'urine rouge, le malade signale un peu de pollakiurie (il urine habituellement deux fois dans la nuit), mais il ne présente aucune douleur vésicale ou rénale. Aucun trouble de l'état général.

A l'examen : malade pâle, paraissant assez fatigué. Thorax d'emphysémateux, espaces intercostaux élargis, horizontaux. Submatité aux deux bases. Obscurité respiratoire, expiration très prolongée dans toute la hauteur des deux champs pulmonaires. Râles sous-crépitants aux bases. Cœur régulier. Bruits sourds. Tension artérielle 25-10. Foie gros, débordant de deux travers de doigt le rebord costal ; un peu dur, non douloureux. Rate non palpable ; elle paraît de dimensions normales à la percussion. Réflexes tendineux normaux. Réflexes pupillaires normaux. Aucun stigmate de spécificité. Wassermann négatif. Urines : pas trace d'albumine, réaction de Meyer négative.

Examen de sang.

La numération globulaire est impossible car les hématies s'agglutinent dans la pipette de l'hématimètre.

Coagulation en 7 minutes et 8 minutes. Trace de sédimentation. Pas de rétraction du caillot. Sérum de coloration normale. Plasma citraté non hémolysé.

Le lavage des hématies (pour recherche de la résistance globulaire et des propriétés hémolytiques du Sérum) est impossible, car les eaux de lavage sont de coloration rouge cerise après centrifugation. Les hématies déplasmatisées sont donc détruites par le Sérum à 9 p. 1.000. Elles le sont également par des Sérums hypertoniques : le lavage dans des Sérums à 20, 30, 40 et 50 p. 1.000 donne les mêmes résultats qu'avec le Sérum isotonique : hémolyse intense dans tous les tubes. Le Plasma semble jouer un rôle protecteur vis-à-vis de ses propres hématies ; en effet,

quand on fait un mélange à parties égales de sang et de Sérum salé isotonique, le Sérum décanté après centrifugation n'est pas hémolysé, tandis que l'hémolyse est intense après les lavages suivants d'autant plus que le lavage est plus poussé et que les tubes contiennent par conséquent moins de Plasma). Cette extrême fragilité des hématies rend impossible la recherche des hémolysines du Sérum, ainsi que la réaction de Donath et Landsteiner.

Recherche de l'auto-agglutination des hématies :

a) Auto-agglutination par le Sérum du malade : quand on recueille une goutte de sang sur une lame paraffinée, l'agglutination se fait spontanément.

b) Agglutination intense également dans le Sérum physiologique ainsi que dans des Sérums normaux des groupes II, III et IV.

Recherche des agglutinines du Sérum vis-à-vis d'hématies normales. Le Sérum du malade agglutine les hématies des groupes II, III et IV.

Recherche des hémolysines du Sérum vis-à-vis d'hématies normales :

Tube I Sérum M... + hématies groupe II : pas d'hémolyse.

Tube II Sérum M... + hématies groupe III : pas d'hémolyse.

Tube III Sérum M... + hématies groupe IV : pas d'hémolyse.

(A la température du laboratoire).

Mêmes résultats : 1° Quand les tubes sont placés deux heures à l'étuve à 37° ; 2° quand ils sont soumis à la température de 0° puis à celle de 37.

Epreuve du bain de bras à 0° (une demi-heure). Aucune modification du Plasma et du Sérum. Aucune réaction clinique. Pas d'hémoglobinurie consécutive.

Le 30 *Novembre*, l'injection intra-veineuse de 15 cc. de Sérum physiologique n'est suivie d'aucune réaction clinique. Pas de modification des urines.

Le 3 *Décembre*, injection intra-veineuse de 0 gr. 15 de Novar suivie de céphalée légère, insomnie. Aucune modification des urines.

Recherche de la résistance globulaire vis-à-vis de Sérums normaux :

Tube I Sérum groupe II + Hématies M... : hémolyse légère.

Tube II Sérum groupe III + Hématies M... : hémolyse légère.

Tube III Sérum groupe IV + Hématies M... : hémolyse intense.

Le 4 *Décembre*, transfusion de 40 cc. de sang (donneur groupe IV) très bien supportée. Aucune modification du Plasma et du Sérum. Pas d'albuminurie consécutive.

Le 5 *Décembre*, le malade sort du Service. Il n'a pas présenté d'hémoglobinurie spontanée pendant son séjour et nous n'avons pas pu déclencher de crise.

Nous l'avons perdu de vue depuis.

Nos observations répondent bien à la définition clinique de l'hémoglobinurie a frigore (accès déclenchés par le froid), mais ce sont des cas complexes, très différents les uns des autres.

Cliniquement, les trois premières observations apparaissent comme des formes mixtes :

Dans l'observation I, il s'agissait d'un malade atteint d'hémoglobinurie symptomatique d'une infection, chez lequel le refroidissement déclencha un accès typique, et chez qui une injection intra-veineuse de Novarsénobenzol fut à son tour capable de provoquer une hémoglobinurie fruste.

L'observation II concerne une hémoglobinurie secondaire à un purpura, au cours de laquelle le refroidissement périphérique fut également la cause d'une crise d'hémoglobinurie.

L'observation III paraît être, au premier abord, un type classique d'hémoglobinurie a frigore, mais le malade est absolument catégorique sur l'existence antérieure d'accès de fièvre bilieuse hémoglobinurique diagnostiqués à plusieurs reprises dans de grands hôpitaux coloniaux. Il s'agit donc ici de la transformation dans le temps d'une hémoglobinurie symptomatique en hémoglobinurie a frigore.

Du point de vue sérologique, ces cas sont très différents les uns des autres :

Si les trois premiers répondent bien au type habituel de l'hémoglobinurie hémolysinique avec réaction de Donath et Landsteiner positive, cette réaction n'a pas pu être mise en évidence dans l'observation IV. La lésion sanguine essentielle était ici une fragilité globulaire considérable, les hématies étant détruites non seulement dans les solutions hypotoniques, mais

même dans les solutions isotoniques et hypertoniques de Chlorure de Sodium.

Ces faits posent la question de l'unité nosologique de l'hémoglobinurie a frigore, d'une part, et, d'autre part, celle des rapports de cette affection avec les hémoglobinuries symptomatiques et avec les syndromes d'hémolyse chronique.

Nous ferons d'abord une rapide revue générale des notions classiques concernant les hémoglobinuries symptomatiques et l'hémoglobinurie a frigore en montrant les faits qui paraissent établir la démarcation entre ces deux ordres de syndromes.

Dans une seconde partie, nous montrerons par des faits puisés dans la littérature et par nos observations personnelles, ce que cette séparation a de trop absolu.

Il apparaîtra alors que la parenté de l'hémoglobinurie a frigore et des hémoglobinuries symptomatiques réside dans le terrain de fragilité sanguine qui est à l'origine de ces états si différents en apparence. Cette identité de terrain permettra de rapprocher, dans la 3^e partie, les hémoglobinuries des syndromes d'hémolyse continue.

PREMIÈRE PARTIE

Conception classique des Hémoglobinuries.

Opposition des Hémoglobinuries symptomatiques
et de l'Hémoglobinurie a frigore.

CHAPITRE PREMIER

Les Hémoglobinuries symptomatiques.

Les Hémoglobinuries symptomatiques sont secondaires à une infection ou à une intoxication. Leur mécanisme semble peu prêter à discussion parce que tous les agents qui sont capables de produire l'hémoglobinurie chez l'homme sont susceptibles de provoquer ce symptôme chez l'animal. Il paraît donc indispensable, comme introduction à l'étude des hémoglobinuries symptomatiques, de faire une rapide revue des données expérimentales.

I. - HEMOGLOBINURIE EXPERIMENTALE

1° Les agents hémolytiques.

L'hémolyse peut être produite sous l'influence d'agents physiques, chimiques ou biologiques.

a) *Hémolyse par les agents physiques.*

La chaleur est un agent hémolytique. In-vitro, le chauffage du sang entre 56 et 65° produit le laquage spontané du sérum. De même, l'injection intra-veineuse d'eau à la température de 90 à 95° produit chez l'animal une hémoglobinurie passagère (Doyon et Duffourt). Des décharges successives de courants induits produisent également l'hémoglobinémie et l'hémoglobinurie.

L'action hémolytique de l'eau distillée a été très

étudiée ; elle est due simplement à l'abaissement de la concentration moléculaire du plasma, par son mélange avec l'eau. L'injection intra-veineuse de 50 à 60 cc. d'eau distillée produit l'hémoglobinurie chez le lapin. Injectée à la dose de $1/10^e$ du poids du corps chez le lapin, de $1/5^e$ chez le chien, l'eau distillée détermine la mort de l'animal (Bosc et Vedel).

b) Hémolyse par les agents chimiques.

Un très grand nombre de corps chimiques sont hémolysants. Signalons : les alcalis dilués, les acides dilués, le sublimé, le chlorure d'ammonium, l'aniline et ses dérivés, l'hydrogène arsénié, le sulfure de carbone, les sels d'argent, etc., etc...

Un certain nombre de glucosides ont été particulièrement étudiés : la saponine (Et. May), la solonine, la digitonine, la digitaline, etc., etc...

La bile est également une substance hémolytique, grâce surtout aux sels acides : glycocholate et taurocholate de soude qu'elle contient.

Le totuylène diamine a une action complexe, car il est à la fois un poison hémolysant et un poison de la cellule hépatique. (Affanasieff, Engel et Kiener, Stadelmann, Gilbert et Chabrol).

c) Hémolyse par les agents biologiques.

Il faut citer dans ce groupe :

Les toxines végétales au premier rang desquelles nous retiendrons les dérivés des champignons vénéneux : phalline et acide helvétique.

Les toxines animales : venin d'abeille, venin de

scorpion, de salamandre, et surtout les venins de serpents. On peut encore classer dans ce groupe les toxines secrétées par certains helminthes. (Tallquist, Calmette).

Les toxines microbiennes : staphylolysine (Neisser), tétanolysine (Ehrlich), streptocolysine (Besredka), pyocyanolysine (Netter), typholysine, colibacillolysine.

Les extraits d'organes, dont l'action paraît due à des lipoides hémolytiques. Un certain nombre de ces corps ont pu être extraits du pancréas, des surrénales, de la rate, de la muqueuse stomacale et intestinale, etc., etc...

Enfin, tous les sérums animaux sont hémolytiques pour les animaux d'espèces différentes, d'autant plus qu'il s'agit d'espèces plus éloignées. C'est ainsi que l'un des sérums les plus toxiques pour les vertébrés supérieurs est le Sérum d'anguille. Il est possible d'augmenter la toxicité des sérums en injectant préalablement aux animaux des hématies d'espèces différentes. C'est là l'origine des Sérums hémolytiques artificiels.

2° Mode d'action de ces différents agents hémolytiques.

Le mécanisme de la destruction globulaire est extrêmement variable selon les corps employés. Les uns agissent par osmo-nocivité ; d'autres, en se fixant sur les parois globulaires, permettent le passage de l'hémoglobine hors des hématies ; d'autres enfin agissent directement sur l'hémoglobine, même fixée sur

les hématies et la transforment en méthémoglobine. Quant à l'hémolyse par les Sérums, elle paraît plus complexe encore, car elle est le résultat de l'action de deux substances hypothétiques différentes, sensibilisatrice et complément, qui se fixent séparément sur les parois globulaires. Il ne peut être question de faire ici une étude, même succincte, du mode d'action des divers agents hémolytiques. Ce qui importe, pour la compréhension des hémoglobinuries symptomatiques, c'est qu'un très grand nombre de corps sont capables de détruire les hématies normales. Ces corps agissent comme de véritables poisons globulaires ; selon leur toxicité propre, la dose nécessaire pour produire l'hémoglobinurie varie à l'infini de l'un à l'autre, et l'injection de l'un quelconque d'entre eux produit, selon la quantité employée, soit l'hémoglobinurie, soit l'albuminurie, soit l'urobilinurie (Lesné et Ravaut, Vast).

Un exemple fixera mieux ces différents points. L'étude de l'action hémolytique, pour le lapin, du Sérum humain frais (Foix et Salin) montre que :

a) L'injection rapide de 15 cc. est suivie immédiatement de convulsions et de dyspnée. La mort survient très rapidement (une demi-minute à trois ou quatre minutes).

b) L'injection de 6cc est encore suivie de symptômes dramatiques (agitation, dyspnée, convulsions). Mais, cinq à dix minutes plus tard, le lapin se relève. A ce moment, les urines sont normales. Vingt minutes après l'injection apparaît l'albuminurie ; enfin, de 30 à 45 minutes plus tard, les urines sont franchement

rouges. L'hémoglobininurie persiste deux heures environ. Puis, on observe la réapparition de l'albuminurie qui ne disparaît qu'au bout de 24 heures.

c) L'injection de 4 cc. ne donne d'hémoglobininurie que dans la moitié des cas.

d) Enfin, l'injection de doses minimales de Sérum (1 ou 2 cc.) est parfaitement supportée. Elle ne détermine jamais d'hémoglobininurie, mais seulement une albuminurie ou une urobilinurie transitoire.

Les résultats obtenus avec l'eau distillée, le toluylène diamine, les toxines microbiennes, etc., etc... sont absolument comparables aux précédents.

Dans tous ces cas, la résistance globulaire est normale, il n'existe pas d'hémolysine dans le Sérum. Quand les animaux survivent, leur sang reste normal, après comme avant l'expérience.

Selon la conception classique, le mécanisme des hémoglobininuries symptomatiques est absolument comparable à celui de l'hémoglobininurie expérimentale : les hémoglobininuries symptomatiques étant secondaires à une hémolyse générale massive ; l'hémoglobininurie n'est, dans ces cas, qu'un symptôme dans le tableau clinique complexe d'une septicémie ou d'une intoxication grave, généralement mortelle. Dans les cas exceptionnels de guérison, celle-ci est complète et l'on n'observe jamais de lésion sanguine.

II. - LES HEMOGLOBINURIES INFECTIEUSES

a) Dans les septicémies, l'hémoglobininurie est un symptôme absolument exceptionnel. Les quelques

observations qui en ont été rapportées concernent des formes suraiguës rapidement mortelles. Signalons le cas de Wagner, au cours du tétanos, celui de Langer, à la période terminale d'un érysipèle du nouveau-né, un fait de scarlatine avec hémoglobinurie au cours d'une épidémie particulièrement grave (Heubner). Plusieurs observations d'hémoglobinurie ont également été rapportées au cours de pneumococcies mortelles (Fr. G. A. Meyer, Doevenspeck), de crises suraiguës de rhumatisme articulaire. Immermann signale également un cas de fièvre typhoïde avec hémoglobinurie et ictère hémolytique. Plus récemment, enfin, Widal, Lemierre, Abrami et Kindberg ont publié l'observation d'une septicémie à *perfringens* avec ictère, hémoglobinémie et hémoglobinurie, cas véritablement schématique, puisque le bacille, isolé par l'hémoculture, produisait l'hémolyse in-vitro et que l'injection intra-veineuse de ce germe déterminait chez le lapin une septicémie mortelle avec hémoglobinurie.

b) Par sa fréquence, la fièvre bilieuse hémoglobininurique mérite une place à part. Sa pathogénie est d'ailleurs complexe et c'est un peu artificiellement que nous la classons parmi les hémoglobinuries infectieuses.

Les crises surviennent chez d'anciens paludéens sujets à des accès de tierce maligne le plus souvent.

Le malade est pris brusquement d'un frisson intense avec refroidissement des extrémités, tendance à la lipothymie, nausées et vomissements bilieux. Bien-

tôt la température s'élève à 40°, le sujet ressent une douleur lombaire plus ou moins vive, puis l'hémoglobinurie apparaît, souvent très abondante, et pouvant entraîner une déglobulisation importante. L'ictère survient dans les deux heures qui suivent l'accès. Tout rentre dans l'ordre au bout de 24 à 48 heures dans les cas favorables, mais la convalescence est très longue, l'anémie se réparant lentement. Les cas mortels ne sont pas exceptionnels : la mort survient alors dès le début de l'accès par collapsus cardiaque, ou un peu plus tard par anurie.

La pathogénie de la fièvre hémoglobinurique a été très discutée. Sa répartition géographique, son apparition chez des paludéens, l'avaient fait considérer tout d'abord comme une manifestation spéciale de l'infection malarique. Un certain nombre d'auteurs l'attribue à un germe spécial. C'est ainsi que Blanchard et Lefrou ont trouvé dans le sang de quatre de ces malades un spirochète qui, inoculé au cobaye, provoque la mort avec lésions hémorragiques et hémoglobinurie. Mais, selon l'opinion la plus généralement admise actuellement, les accès de fièvre bilieuse seraient secondaires à l'ingestion de quinine. En effet, cette affection n'existait pas avant la découverte de ce médicament et, d'autre part, les accès sont toujours secondaires à son absorption. Cependant, la quinine est incapable de produire ce syndrome à elle seule. Il est vraisemblable que les globules rouges sont préparés, fragilisés par l'hématozoaire, en particulier par le germe *plasmodium falciparum*. L'hémoglobinurie, dans ce cas, aurait donc une étiologie mixte, infectieuse et toxique.

III. - LES HEMOGLOBINURIES TOXIQUES

Elles sont beaucoup plus fréquentes que les hémoglobinuries infectieuses. Les unes sont d'ordre exogène, les autres sont dues à des auto-intoxications.

1° Intoxications exogènes.

Un certain nombre de corps chimiques sont capables de produire une intoxication grave avec hémoglobinurie quand ils sont absorbés à fortes doses. On a signalé des empoisonnements accidentels par le gaz d'éclairage (Stempel), par des agents médicamenteux : chlorate de potasse (Marchand), sulfonal (Kober), phénol (Krukenberg), glycérine (Pfannenstiel, Muller, Schellenberg), acide pyrogallique (Neisser). On a signalé également l'hémoglobinurie dans certains empoisonnements criminels par l'huile d'aniline (Dehio), la strychnine (Habel), le phénol (P. Zur Nieden). Dans tous ces cas, l'hémoglobinurie est un symptôme exceptionnel. Au contraire, elle constitue le signe caractéristique de l'empoisonnement par certains champignons et par l'hydrogène arsenié.

Intoxication par les champignons.

Parmi les champignons vénéneux, deux espèces sont à retenir : l'amanite phalloïde et les helvelles. Pour ces dernières, des travaux nombreux ont montré que seuls les champignons frais étaient toxiques. L'acide helvétique est, en effet, soluble dans l'eau bouillante ; il est également détruit par la dessiccation et par le salage (Bostroem, Ponfick, Boehm et Kulz).

L'intoxication évolue en deux stades. Le premier jour, on n'observe que des troubles gastro-intestinaux. L'hémoglobinurie apparaît le deuxième jour. La mort se produit par anurie 72 heures environ après l'ingestion. Les propriétés hémolytiques de la phalline et de l'acide helvétique expliquent bien les symptômes de cet empoisonnement.

Intoxication par l'hydrogène arsénié.

L'inhalation de quantités très minimes de ce gaz suffit à déterminer une intoxication mortelle. L'hydrogène fabriqué à partir de zinc et d'acide sulfurique impurs en contient parfois une proportion suffisante — ce qui explique les cas d'empoisonnements de chimistes, d'aérostiers (Wächter). Comme dans l'intoxication par les champignons, l'hémoglobinurie ne se produit qu'au bout de 24 à 36 heures. Comme dans le cas précédent, elle aboutit à une anurie progressive.

A ces intoxications exogènes, on peut rattacher l'hémoglobinurie de la transfusion du sang. C'est la plus anciennement connue des hémoglobinuries, puisqu'on en retrouve la trace dans le travail de Denys datant de 1667. L'hémoglobinurie de la transfusion de sang hétérogène ne demande pas de longues explications. L'expérimentation montre, en effet, que tous les Sérums animaux contiennent des hémolysines puissantes pour les hématies d'espèces différentes.

Pour la transfusion à l'homme de sang humain, la question a été plus discutée, car l'existence d'hémoglobinurie mettait en évidence un fait jusque-là

inconnu, l'existence, dans l'espèce humaine, de plusieurs groupes sanguins agissant, les uns vis-à-vis des autres, comme des sangs d'espèces différentes. Nous n'aurons en vue dans ce chapitre que les grands accidents survenant chez des individus sains et résultant d'une erreur de groupe. Il existe, en effet, une autre série d'accidents beaucoup moins connus, d'ailleurs, dont l'étude sera faite avec celle des hémoglobinuries par fragilité sanguine.

Les grands accidents de la transfusion interhumaine sont d'ailleurs assez rares puisque Crile a pu faire une centaine de transfusions sans groupement préalable, sans observer jamais d'accidents et, en tous cas, les statistiques les plus pessimistes sont loin de donner les 25 0/0 d'incompatibilité que fait prévoir théoriquement la règle des groupes (P.-Emile Weil et Isch-Wall).

Ces accidents, souvent graves, toujours extrêmement dramatiques, surviennent de façon immédiate, brutale, au cours même de l'injection. Ils sont annoncés par de la dyspnée, avec angoisse, douleur en barre épigastrique et lombaire. Si la transfusion est continuée, la malaise augmente et le malade peut mourir pendant la transfusion par collapsus cardiaque. Lorsqu'on suspend l'injection, il se produit une demi-heure à une heure plus tard un grand frisson suivi bientôt d'élévation thermique à 39, 40°. L'hémoglobinurie apparaît habituellement une heure ou deux après la transfusion.

Il semble universellement admis actuellement que ces accidents sont dûs à la destruction des hématies

du donneur par le Sérum du receveur. Quand la quantité de sang injectée est minime, tout se limite à une hémoglobinurie transitoire ; si la transfusion est plus importante, l'hémolyse massive aboutit, comme dans les cas d'hémoglobinuries toxiques ou infectieuses précédemment étudiées, à l'anurie. Une preuve irréfutable de la réalité de ce mécanisme est fournie par le fait que la recherche des groupes met à l'abri des accidents d'une façon à peu près absolue. La destruction globulaire est réalisée par les isohémolysines dont l'existence est prouvée par les réactions d'isolyse in-vitro.

2° Auto Intoxications.

Les hémoglobinuries par intoxication endogène sont moins connues et de pathogénie beaucoup plus discutable que les hémoglobinuries par intoxication exogène.

a) L'hémoglobinurie s'observe à la suite de *brûlures* très étendues déterminant un véritable syndrome d'empoisonnement. Pour certains auteurs (Helsted), l'hémoglobinémie serait constante dans les brûlures s'accompagnant d'une atteinte grave de l'état général. Ce sont des cas rapidement mortels. Selon Lesser, cette hémolyse massive aurait une part importante dans la production du complexe d'intoxication suraiguë, à côté des phénomènes de choc, de sidération du système nerveux, etc., etc.,

b) L'hémoglobinurie a été signalée également comme complication des grandes *hémorragies internes*. Michaelis, Tauber ont observé de tels faits au cours d'inondations péritonéales par rupture de grossesse tubaire. Kober en rapporte un autre cas, à la suite d'hémorragie par torsion d'un kyste de l'ovaire. La pathogénie de ces hémoglobinuries est obscure. Michaelis pense qu'il se produit une autolysine par résorption du sang épanché. Ce serait, en somme, un phénomène analogue à ceux décrits par Guillain et Troisier sous le nom d'ictère hémolytique local.

c) *Hémoglobinurie de la grossesse*. — Le seul cas rapporté est dû à Brauer qui l'attribue à l'auto-intoxication gravidique.

Un certain nombre de points paraissent se dégager de l'étude des hémoglobinuries symptomatiques :

1° Ces hémoglobinuries paraissent secondaires à une hémolyse générale, car elles s'accompagnent constamment d'hémoglobinémie.

2° Elles sont conditionnées par un agent hémolytique, fort, capable de détruire des hématies normales. L'action de ces agents est établie d'ailleurs expérimentalement, in-vitro et in-vivo.

3° Dans ces hémoglobinuries, il est facile de comprendre qu'il n'existe pas de lésions de fragilité sanguine : diminution de la résistance globulaire, ou présence d'hémolysines dans le sang.

4° Elles s'accompagnent toujours d'ictère qui apparaît comme la conséquence de la transformation par le foie du pigment sanguin non éliminé par les reins.

CHAPITRE II

L'Hémoglobinurie a frigore.

Alors que dans les formes symptomatiques, l'hémoglobinurie apparaît simplement comme un symptôme d'un complexe clinique abondant, dans l'hémoglobinurie paroxystique a frigore, la crise dramatique constitue le seul symptôme de la maladie. C'est là un fait unique dans l'histoire des hémoglobinuries et cela explique que l'on ait voulu faire de cette affection une entité nosologique tout-à-fait spéciale.

I. - SYMPTOMES CLINIQUES DE L'HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE

1° *L'accès* constitue l'élément essentiel du diagnostic. Il est déclenché par le refroidissement, d'intensité et de durée extrêmement variables, non seulement d'un malade à l'autre, mais chez le même sujet à des moments différents de l'évolution de la maladie.

Les symptômes fonctionnels et généraux apparaissent de 15 à 30 minutes après l'exposition au froid. Ils débutent brutalement par un grand frisson. En même temps, le malade ressent un malaise général intense, il se plaint de rachialgie, de céphalée, de douleurs lombaires et épigastriques. La dyspnée est vive; elle s'accompagne de toux quinteuse, de sensations de constriction cervicale et thoracique. Le patient est anxieux, angoissé, il a l'impression de mort immi-

nente. Très rapidement la température s'élève à 39, 40°. Cette élévation thermique est souvent suivie de sueurs profuses.

L'émission d'urine sanglante se produit une heure environ après l'exposition au froid, alors que les symptômes généraux ont déjà rétrocedé. La première miction est rose pâle ; les suivantes sont de plus en plus foncées, malaga foncé, marc de café ; le sédiment est abondant. Ces urines donnent les réactions chimiques et spectroscopiques de l'hémoglobine, mais elles ne contiennent pas d'hématies. Le sédiment urinaire renferme toujours des cylindres épithéliaux et granuleux, argument de valeur en faveur de l'origine rénale de l'hémoglobinurie (Achard et Feuillé, Chabrol et Bénard, etc., etc...).

2° La *terminaison de la crise* est rapide ; 12 à 24 heures après le début, le malaise général a disparu, les urines ont repris leur coloration normale, mais il persiste pendant quelques jours de l'albuminurie et de l'urobilinurie. Dans les jours qui suivent, apparaît en général un ictère hémolytique fugace. L'anémie consécutive est plus ou moins accentuée. Elle peut se chiffrer par une perte de 1 à 2 millions de globules rouges. Elle s'accompagne des réactions sanguines habituelles aux déglobulisations : apparition d'hématies nucléées, d'hématies granuleuses, de myélocytes. On constate également dans les jours qui suivent la crise une augmentation légère du volume de la rate.

3° *Symptômes de choc hémoclasique contempo-*

rain de l'accès. — Widal, Abrami et Brissaud ont montré que l'accès d'hémoglobinurie est précédé d'une crise hémoclasique qui se traduit parfois cliniquement par des érythèmes fugaces, des oedèmes circonscrits, de l'urticaire (Murri, Bruzelius), des gangrènes superficielles curables. Les symptômes humoraux du choc précèdent le début de l'accès : chute de la tension artérielle, leucopénie, hypercoagulabilité, chute de l'indice réfractométrique du Sérum. Ces signes seraient suivis de façon constante par une phase d'hémoglobinémie extrêmement fugace. L'intensité de l'hémoglobinémie n'est d'ailleurs pas parallèle à la gravité du choc. Au contraire, c'est l'intensité de ce dernier qui provoque les symptômes dramatiques de l'accès. Quant à l'hémoglobinurie, elle n'est pas constante, elle est fonction de la quantité d'hémoglobine libérée.

4° *Dans l'intervalle des crises*, le malade est absolument normal. On note parfois cependant un certain degré d'anémie, du subictère, une splénomégalie légère. La durée de ces périodes de latence est des plus variables ; parfois, il existe des crises presque subintrantes amenant une anémie qui peut confiner à l'anémie pernicieuse. D'autres malades n'ont pas d'accès pendant plusieurs années, malgré l'exposition au froid. Les divers traitements qu'on a proposés (anti-syphilitique, désensibilisation, etc., etc...) ont paru dans certains cas être à l'origine de ces rémissions. En tous cas, on ne peut parler de guérison qu'avec la plus grande circonspection,

II. - LES EPREUVES D'HEMOLYSE PROVOQUEE PAR LE FROID

La preuve que le froid joue un rôle dans la production de la crise d'hémoglobinurie est fournie par la possibilité de provoquer à volonté, et pour ainsi dire expérimentalement, chez les malades, des accès, par le refroidissement local ou général.

Ces épreuves ont été pratiquées depuis très longtemps. Certains auteurs exposaient simplement leurs malades au froid extérieur ; d'autres (Murri) les soumettaient à un bain de pieds froid, etc... Mais par ces procédés, on déclenchait souvent des crises graves, et c'est à la fois pour éviter ce danger et pour démontrer que l'hémolyse se produit bien dans le sang circulant, qu'Ehrlich essaya, en 1881, de réaliser l'hémolyse locale.

1° *L'expérience d'Ehrlich* consiste à lier un doigt à sa base et à le plonger un quart d'heure dans l'eau glacée, puis, un quart d'heure dans l'eau tiède. Au sortir de ce second bain, le sang recueilli par piqûre du doigt serait hémolysé, tandis que le sang de la circulation générale ne le serait pas. On observe d'autre part dans ce même échantillon de sang les altérations globulaires suivantes : anisocytose (prédominance de microcytes), présence de globules rouges décolorés et d'ombres globulaires, de leucocytes dégénérés et de grandes cellules macrophagiques contenant des inclusions hématiques.

Cette technique n'est pas acceptable, car : 1° il ne

nous paraît pas possible de parler d'hémolyse intravasculaire tant qu'on n'a pas observé l'hémolyse du Plasma ; or, pour obtenir un Plasma convenable, il faut que le sang soit recueilli et stabilisé très rapidement, ce qui ne peut être réalisé que par la ponction veineuse ; 2° dans les expériences pratiquées à plusieurs reprises chez des sujets normaux nous avons remarqué qu'il n'était pas exceptionnel d'observer l'hémolyse du Sérum obtenu par piqûre de la peau alors que celui recueilli à la veine était normal.

Il est donc indispensable d'expérimenter sur le sang veineux. Le plus simple est de plonger l'avant-bras dans l'eau froide, après l'avoir soumis à une ligature au pli du coude, et de ponctionner la veine au-dessous de cette ligature. Mais il est bien évident que, de cette façon, on n'isole pas complètement la circulation de l'avant-bras. D'ailleurs, le sang obtenu au bras non soumis au bain froid est hémolysé et, d'autre part, l'épreuve est souvent suivie d'hémoglobinurie (on peut en dire autant d'ailleurs de l'épreuve originale d'Ehrlich).

En somme, l'hémolyse locale paraît difficilement réalisable et l'on ne peut voir dans le bain de bras froid qu'une variante des épreuves anciennes de refroidissement périphérique déclenchant l'hémolyse générale.

2° *Résultats des épreuves d'hémolyse.* — a) Pour que l'expérience soit positive, il faut que le Plasma citraté, ou oxalaté, recueilli par centrifugation du

sang immédiatement après la ponction veineuse, soit hémolysé. Ces cas s'accompagnent généralement de symptômes fonctionnels et généraux, et d'hémoglobinurie.

b) Dans tous les autres cas, l'épreuve est négative; cependant, il existe là encore toute une échelle de faits pathologiques.

Parfois, le Sérum est hémolysé après le bain froid, alors qu'il ne l'était pas auparavant.

Dans d'autres cas, le Sérum est de coloration normale, mais il est possible de faire apparaître après le bain l'hémolyse du Sérum par la réaction de Donath et Landsteiner. Tout se passe comme si le refroidissement avait augmenté le pouvoir hémolytique du Sérum, insuffisamment pour que la destruction globulaire se produise in-vivo, mais assez pour faire apparaître in-vitro les réactions sérologiques beaucoup plus sensibles.

3° *Intérêt de ces épreuves.* — Ces épreuves doivent être considérées purement et simplement comme des expériences cliniques. Leur importance diagnostique est capitale.

a) Dans les accès typiques, elles permettent d'affirmer le rôle du froid dans la genèse des accès.

b) Dans les formes frustes et dans les intervalles silencieux de la forme typique, une épreuve positive autorise à affirmer que le sujet est en puissance d'hémoglobinurie a frigore.

Malheureusement, ces expériences ne sont pas suffisamment sensibles pour qu'un résultat négatif autorise à rejeter le diagnostic d'hémoglobinurie a frigore.

III. - SYMPTOMES HEMATOLOGIQUES

Selon la théorie actuellement admise, l'hémoglobinurie a frigore serait caractérisée au point de vue biologique par la propriété que possède le sérum des malades qui en sont atteints, d'hémolyser ses propres globules, ainsi que les globules étrangers par la double épreuve du refroidissement à 0° et du réchauffement à 37°.

Donath et Landsteiner, dans leur mémoire de 1904, décrivent ainsi cette réaction :

Le sang recueilli par ponction veineuse, est immédiatement stabilisé par l'addition de quelques gouttes d'une solution d'oxalate de potasse. On place le tube dans la glace fondante pendant une demi-heure, puis pendant deux heures à la température de 37°. Dans ces conditions, on observerait l'hémolyse du plasma, alors que celle-ci ne se produirait pas à la température ordinaire, ou par simple exposition à 37°, sans refroidissement préalable.

Depuis le mémoire de Donath et Landsteiner, la technique a été légèrement modifiée. On en trouve, dans les traités classiques la description suivante : mélanger XXX gouttes de plasma (ou de sérum) et 1 goutte d'hématies déplasmatisées dans un tube à hémolyse que l'on place une demi-heure à 0°, puis deux heures à 37°.

Mécanisme de l'hémolyse.

On a proposé de très nombreuses explications du mécanisme de la réaction. Ces notions, pour théori-

ques qu'elles soient, sont indispensables pour comprendre les raisons qu'on a données de l'absence du phénomène de Donath dans des cas avérés d'hémoglobinurie a frigore, ainsi que les modifications de technique qui en découlent.

a) L'hémolysine paraît être *un complexe d'au moins deux éléments* : une substance spécifique, thermostable (ambocepteur ou sensibilisatrice), et une substance complémentaire banale, détruite par le chauffage à 56°. En effet, le sérum des hémoglobinuriques perd sa propriété lytique par chauffage à 56° (destruction du complément) ; il redevient actif par addition de quelques gouttes d'un sérum complémentaire quelconque (sérum de cobaye ou sérum humain frais).

b) *Mode d'action de la sensibilisatrice.* — La plupart des auteurs sont d'accord sur le fait que la sensibilisatrice se fixe sur les hématies au cours du refroidissement. En effet, quand on refroidit le mélange sérum-hématies, puis qu'on sépare les hématies par lavage, l'hémolyse de ces globules se produit par adjonction d'un sérum complémentaire quelconque, quand on porte ce nouveau mélange pendant deux heures à 37°.

c) *Mode d'action du complément.* — Si dans l'expérience précédente, on ajoute aux hématies lavées, au lieu d'un sérum complémentaire, une solution isotonique de chlorure de sodium, et qu'on réchauffe

ensuite ce mélange à 37°, l'hémolyse se produit dans certains cas, alors que dans d'autres l'épreuve reste négative. De ces résultats contradictoires sont nées un certain nombre de théories, dont voici les principales :

Pour Widal, Abrami et Brissaud, le complément pourrait se fixer en partie à 0°, mais sa présence n'est pas indispensable pendant l'exposition au froid.

D'autres auteurs pensent que la présence du complément est nécessaire pendant le refroidissement. Pour les uns, il ne se fixe qu'à basse température comme la sensibilisatrice (Hoover et Stone, Gilbert, Chabrol et Bénard). Les autres supposent qu'il n'agit pas à 0°, mais que sa présence est nécessaire à la fixation de la sensibilisatrice (Moss).

Pour concilier tous les faits, certains auteurs ont supposé que le complément était lui-même composé de deux éléments : une substance complémentaire banale qui interviendrait à 37° et une substance lytique qui agirait à 0° (Kumagaïe et Ito). Dans certains cas, la fonction banale pourrait agir aussi à 0°.

Widal et Rostaine supposent qu'il existe dans tout Sérum normal un équilibre stable entre trois fonctions : sensibilisatrice, complément, anti-sensibilisatrice. Cet équilibre serait rompu par le refroidissement, dans le Sérum des hémoglobinuriques, par la destruction de l'« anti-sensibilisatrice frileuse ».

Salen, enfin, dans un travail récent, fait intervenir un autre facteur, ne dépendant plus du Sérum, mais des hématies : les unes, hématies vieilles, plus fragiles, pouvant fixer le complément à 0°, les au-

tres, hématies jeunes, ne fixant le complément qu'à 37°.

**Résultats négatifs de l'épreuve : causes
et interprétations.**

Donath et Landsteiner avaient déjà été frappés du fait que la double épreuve du refroidissement et du réchauffement donnait des résultats variables bien qu'elle soit faite avec une technique identique ; ils pensaient que le pouvoir lytique du Sérum diminuait progressivement du fait de son utilisation, à chaque crise d'hémolyse. Cette hypothèse ne résiste pas à l'examen des faits. Meyer et Emmerich ont montré, en effet, que le pouvoir hémolytique du Sérum apparaît brusquement, au cours du refroidissement, dans l'épreuve d'Ehrlich.

Les recherches ultérieures ont fait connaître des faits plus intéressants.

Dans certains cas, le résultat négatif tient à une faute de technique. L'adjonction d'une certaine quantité de chlorure de sodium a une action empêchante sur la fonction lytique (P.-Emile Weil et Paul Chevallier). Widal, Abrami et Brissaud ont montré d'autre part que la prolongation du refroidissement peut, parfois, empêcher l'hémolyse de se produire.

Enfin, un certain nombre d'auteurs ont montré la nécessité d'opérer sur du Sérum fraîchement recueilli (Moro et Noda). et de laisser coaguler le sang à la température de 37° (Highmans Van den Bergh).

Nous avons montré enfin, avec notre maître

P.-Emile Weil, que les résultats de l'épreuve de Donath et Landsteiner étaient différents, suivant qu'on opérait sur le plasma ou sur le Sérum. Salen, Highmans Van den Bergh aboutissent à la même conclusion.

Dans les cas où une faute de technique n'entre pas en ligne de compte, les auteurs ont donné toute une série d'interprétations fondées sur les notions théoriques concernant le mécanisme de l'hémolyse (insuffisance de complément, sensibilisatrice insuffisamment fixée, présence d'antisensibilisatrice). Ces théories ont abouti à des modifications de la technique primitive dont les plus connues sont les épreuves de Kumagaïe et Inoue, et de Widal, Abrami et Brissaud.

Technique de Kumagaïe et Inoue. — Pour ces auteurs, les réactions négatives sont dues à l'insuffisance de complément. Il suffirait donc, après le refroidissement, de remplacer le Sérum du malade par du Sérum frais de cobaye. Voici le schéma de cette épreuve :

Sérum d'hémoglobinurique + hématies du malade;
une demi-heure à 0°.

Centrifuger et remplacer le Sérum du malade par une quantité égale de Sérum frais de cobaye.

Mettre le nouveau mélange deux heures à 37°.

Technique de Widal, Abrami et Brissaud. — Ces derniers apportent deux nouvelles modifications à la technique de Kumagaïe et Inoue, fondées sur la nécessité de recueillir le sang et de le faire coaguler à 37° et sur le fait que la sensibilisatrice, insuffisamment

fixée à 0° peut se dissocier des hématies pendant le lavage à la température ordinaire. Il serait donc nécessaire d'opérer ce second lavage à 0°.

L'expérience s'effectue de la façon suivante :

- a) Recueillir le sang et le laisser coaguler à 37° ;
- b) Opérer sur les hématies déplasmatisées ;
- c) Faire un mélange de 30 gouttes de Sérum et de 1 goutte d'hématies lavées ;
- d) Mettre ce mélange 15 minutes à 0° ;
- e) Décanter et laver les hématies dans du Sérum physiologique à 0° ;
- f) Ajouter aux hématies 30 gouttes de Sérum complémentaire ;
- g) Mettre ce nouveau mélange deux heures à l'étuve à 37°.

En suivant ces techniques précises, il serait possible, d'après les travaux récents (Salen) de mettre en évidence la fonction lytique du Sérum dans tous les cas d'hémoglobinurie a frigore. Si l'hémolyse ne se produisait pas par ces procédés, il faudrait penser qu'il ne s'agit pas de cas avérés d'hémoglobinurie. Quant aux cas dans lesquels on aurait trouvé d'autres lésions sanguines (fragilité globulaire, par exemple), Salen pense que les résultats auraient été faussés par suite d'une technique insuffisante.

IV. - MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'HEMOGLOBINURIE A FRIGORE

L'hémoglobinurie a frigore serait, en somme, une affection nettement définie, non seulement au point

de vue clinique, mais au point de vue biologique. Le froid ayant pour effet de dissocier le complexe colloïdal stable du Sérum en ses trois éléments : sensibilisatrice, complément, antisensibilisatrice. Cette « antisensibilisatrice frileuse » (Widal et Rostaine) serait détruite par le refroidissement, et secondairement, la sensibilisatrice se fixerait sur les globules à 0° et, le complément agissant sur ces hématies sensibilisées, les détruirait sous l'influence du réchauffement (Widal, Abrami et Brissaud). Le phénomène primordial qui est à l'origine de la crise, étant le choc hémoclasique au froid qui dissocierait le complexe hémolytique.

V. - ETIOLOGIE DE L'HEMOGLOBINURIE A FRIGORE

A côté du rôle de la syphilis, déjà mis en évidence par Murri, on a insisté dans ces dernières années sur d'autres infections chroniques, et en particulier le paludisme. Ces infections chroniques auraient pour effet de déterminer des lésions sanguines telles que le froid soit capable, secondairement, de provoquer la destruction des hématies.

DEUX'ÈME PARTIE

Des rapports des Hémoglobinuries symptomatiques
avec l'Hémoglobinurie a frigore.

La distinction classique entre les hémoglobinuries symptomatiques et l'hémoglobinurie a frigore est fondée sur deux faits :

1° Les hémoglobinuries symptomatiques sont réalisées par un agent hémolytique fort, dont l'action s'exerce sur des globules normaux. Ce sont, en quelque sorte, des cas expérimentaux d'hémolyse intravasculaire massive.

2° L'hémoglobinurie a frigore serait conditionnée, au contraire, par des propriétés très spéciales du Sérum sanguin qui expliqueraient, en même temps, le mécanisme physio-pathologique des accès.

Nous examinerons successivement ces deux points, en essayant de montrer que si cette distinction est acceptable dans certains cas, elle paraît, en réalité, trop absolue, et qu'il existe tous les intermédiaires entre ces deux ordres de faits extrêmes.

CHAPITRE PREMIER

Les cas discutables d'Hémoglobinurie symptomatique.

Un certain nombre de faits schématiques répondent bien à la conception classique que nous venons d'exposer. Ce sont les cas d'hémoglobinurie par un agent hémolytique puissant, capable de provoquer l'hémolyse in-vitro, ainsi que l'hémolyse expérimentale chez l'animal. Tels sont, par exemple, l'observation de septicémie à perfringens de Widal, les intoxications par l'hydrogène arsénié, par les champignons. C'est également le cas de l'hémoglobinurie dans la transfusion du sang de l'animal à l'homme.

Les autres faits d'hémoglobinurie symptomatique sont des cas isolés, pour la plupart antérieurs à la connaissance des propriétés hémolytiques du Sérum et de la fragilité globulaire. A côté de ces observations exceptionnelles, il y aura lieu de discuter d'une façon plus spéciale l'hémoglobinurie de la transfusion inter-humaine et la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Nous n'aborderons pas la question des hémoglobinuries par auto-intoxication (chez les brûlés et dans les grandes hémorragies, ainsi que l'hémoglobinurie de la grossesse) dont la pathogénie est trop obscure pour qu'on puisse en tirer quelque argument.

**I. - EXISTENCE DE PROPRIETES HEMOLYTIQUES
DANS LE SANG, AU COURS DES INFECTIONS
ET DES INTOXICATIONS**

Il est possible que, parfois, une intoxication par de fortes doses d'une substance qui ne produit habituellement pas l'hémoglobinurie, ou que l'exaltation de virulence d'un microbe banal, aient été capables de provoquer la destruction massive des globules rouges chez un sujet normal ; mais les cas isolés qui en ont été rapportés n'ont pour ainsi dire jamais été étudiés au point de vue de la fragilité globulaire, ou des propriétés hémolytiques du Sérum. Or, depuis que l'on connaît ces phénomènes biologiques, ils ont été retrouvés dans un certain nombre d'infections et d'intoxications.

a) *Dans les maladies infectieuses.* — Widal, Abrami et Brûlé, dans leur première observation d'ictère hémolytique acquis, ont observé la fragilité globulaire au cours d'une infection périrectale. Sacquépée décrit cette lésion au cours d'une infection à streptocoque. On a trouvé fréquemment la fragilité globulaire au cours de la syphilis acquise (Gaucher et Giroux, de Beurmann, etc...), le plus souvent à la période secondaire. Elle a été relevée enfin dans des cas de tuberculose (Landouzy et Gougerot), de paludisme (Sacquépée, Chauffard).

Les hémolysines paraissent plus rarement observées. Si les isolysines sont encore relativement fréquentes (Dufourt) les autolysines paraissent excep-

tionnelles. Quand elles existent, la présence simultanée d'isolysines est constante. Sur onze cas de pneumonie, Franke aurait trouvé trois fois la réaction de Donath et Landsteiner positive. Le même auteur aurait trouvé également une autolysine dans le Sérum d'un malade atteint de septicémie à staphylocoque, compliquée d'hémoglobinurie. Dufourt, dans sa thèse, rapporte sept cas d'autolysine au cours de maladies infectieuses : quatre fois dans la rougeole, deux fois dans la scarlatine, une fois dans la tuberculose aiguë. Le mode de formation des hémolysines au cours de maladies infectieuses est très discuté. Il semble logique de distinguer, avec Grawitz, l'action toxique directe du microbe et les lésions préexistantes du Plasma, qui peuvent être réalisées par exemple, par une infection chronique. Tel semble être le cas pour l'observation de septicémie hémorragique à streptocoque, avec hémoglobinurie chez un nouveau-né hérédosyphilitique (Finkelstein).

b) *Dans les intoxications.* — La fragilité globulaire a été signalée dans des cas d'intoxication par l'extrait éthéré de fougère mâle (Achard et Saint-Girons), par l'aniline, par le naphthol B (Smillie), par la naphthaline (Meyer), etc...

L'existence d'hémolysines au cours des intoxications a été plus rarement rapportée. Cependant, Léon Bernard et Troisier en ont observé des cas au cours du saturnisme ; Quénu et Kuss, dans un ictère hémolysinique chloroformique,

II. - L'HEMOGLOBINURIE DE LA TRANSFUSION DU SANG

1° LES ACCIDENTS LIÉS A UNE ERREUR DE GROUPE sont les moins discutables. Néanmoins, la pathogénie de tous les cas ne paraît pas aussi simple qu'on pourrait le croire de prime abord. En effet :

a) P.-Emile Weil et Ischwall ont insisté sur le fait que les accidents se produisent surtout chez des instables sanguins (hémophiles, hémogéniques, etc...). La comparaison de la statistique de ces auteurs (trois incidents sur douze transfusions médicales) avec celle de Crile (pas un accident sur 100 transfusions chirurgicales) se passe de commentaires.

b) Dans certaines observations, on a noté l'hémoglobinurie pour 10 cc. de sang injecté (un cas personnel inédit, observé dans le Service du D^r Weil). Il est matériellement impossible que l'hémoglobine émise dans ces cas provienne des seules hématies injectées, et force est bien d'admettre qu'il s'est produit une autolyse des hématies du receveur, peut-être provoquée d'ailleurs par l'injection du sang étranger.

2° ACCIDENTS NON IMPUTABLES A UNE ERREUR DE GROUPE. — Il se produit parfois, à la suite de transfusion d'un sang nettement compatible avec le sang du receveur, de petits incidents consistant en élévation légère de la température, céphalée, albuminurie, apparaissant le soir ou le lendemain de la transfusion. On n'observe pas, habituellement, de grandes crises d'hémoglobinurie dans ces cas ; la pathogénie

de ces incidents semble fort obscure. Il est probable qu'un certain nombre d'entre eux sont dûs au choc hémoclasique, par hétérogénéité humorale du sang du donneur avec celui du receveur. L'existence d'urticaire, d'oedèmes localisés, d'érythèmes, etc... plaiderait en faveur de cette théorie.

Mais à côté de ce type d'accidents, on observe parfois des phénomènes qui paraissent être de nature hémolytique. Rapportons, à ce sujet, l'observation suivante, étudiée dans le Service du D^r Weil, qui est un exemple typique de cet ordre de faits.

Madame V..., 47 ans, entrée le 17 janvier 1926 pour un état hémorragipare avec subictère et fièvre.

Dans les antécédents, on relève des habitudes l'éthylisme avoué. Un accouchement normal. Pas de stigmates de spécificité. Aucun antécédent hémorragique. Réglée à 15 ans, ménopause à 46 ans. Règles très peu abondantes.

Quelques mois avant son entrée à l'hôpital, la malade a commencé à ressentir des douleurs dans les membres inférieurs ; en même temps la démarche devenait de plus en plus difficile.

Parallèlement à ces troubles sensitifs et moteurs, sont apparus des symptômes témoignant de l'évolution d'un cirrhose du foie : troubles digestifs avec anorexie élective pour les graisses ; épitaxis importantes, gingivorragies, augmentation de volume de l'abdomen.

A l'examen, on constate :

1° Des signes de polynévrite éthylique : douleurs

spontanées, siégeant dans les membres inférieurs, hyperesthésie cutanée, douleur à la pression des masses musculaires, amyotrophie, diminution légère des réflexes achilléens, par rapport aux rotuliens. On note également du tremblement des extrémités, des cauchemars, etc...

2° Des ecchymoses étendues, siégeant au membre inférieur gauche et se prolongeant jusqu'à la région lombaire et à la paroi abdominale ; d'autres siègent au poignet gauche, à la région rotulienne droite. Il existe des pétéchies sur les jambes et les pieds.

3° Une teinte subictérique généralisée, prédominant aux conjonctives, avec urobilinurie, mais sans pigments biliaires vrais dans les urines.

4° Des signes de cirrhose hypertrophique avec ascite ; le ventre est augmenté de volume ; il existe une circulation collatérale sus et sous-ombilicale ; matité dans les flancs et à la région hypogastrique, mobile avec les mouvements de la malade. Le foie est gros et dur ; le bord inférieur déborde le rebord costal de trois travers de doigt. Le signe du glaçon est très net. La rate déborde les fausses côtes de trois travers de doigt.

Le reste de l'examen donne des symptômes moins importants. Les bruits du cœur sont sourds à la pointe, souffle extra cardiaque à la base. Tension artérielle : 13/7. Aux poumons, on trouve des râles muqueux aux deux bases, surtout à droite. Les urines ne contiennent pas d'albumine ; la réaction de Gmelin est négative, mais on note la présence d'urobiline.

Le diagnostic clinique est en somme celui de cirrhose hypertrophique avec ascite et subictère. L'étiologie éthylique, attestée par la polynévrite des membres inférieurs, paraît associée à une syphilis méconnue (réaction de Wassermann fortement positive dans le sang).

Examen de sang. — G. R. 2.100.000, H. 45 0/0. V. G. 1,07. G. B. 9.000. Polynucléaires : 75 0/0 ; éosinophiles : 2 ; mononucléaires : 20 ; lymphocytes : 1 ; myélocytes : 2.

Nombreuses hématies granuleuses.

Temps de saignement : 10 minutes et demie, 5 minutes, 16 minutes.

Coagulation en 20 minutes, après sédimentation des 2/3. Bonne rétraction du caillot. Sérum très jaune.

Auto-agglutination des hématies, rendant impossible la numération des hématoblastes.

Résistance globulaire : (hématies déplasmatisées). Début de l'hémolyse : 6 p. 1.000 ; hémolyse intense : 5 p. 1.000 ; hémolyse totale : 3 p. 1.000.

Pas d'hémolysine dans le sérum (ni auto, ni isolysine).

Cet examen de sang montre la nature hémolytique de l'ictère qui a les caractères de l'ictère hémolytique acquis, décrit par Widai, Abrami et Brulé.

Le 27 Janvier 1926, on fait à la malade (groupe 2), une transfusion de 250 cc. de sang d'une autre malade du service (Madame L...), groupe 2 également. Pendant l'injection, on ne constate aucun phénomène anormal, mais dans la soirée (quelques heures après la transfusion), la malade accuse un malaise général

intense ; en même temps, l'ictère augmente, et la température s'élève à 40°. Les urines présentent à ce moment une forte coloration rouge ; elles sont sédimenteuses et troubles. Elles contiennent une quantité importante d'albumine et la réaction de Meyer y est fortement positive. A l'examen microscopique du culot de centrifugation, il n'y a pas d'hématies. Cette hémoglobinurie persiste jusqu'au 3 février ; puis tout rentre dans l'ordre. L'examen direct de la compatibilité du sang de Madame V... et de celui de la donneuse fournit les résultats suivants :

Recherche des agglutinines :

Plasma V... + Hématies L... : pas d'agglutination.

Sérum V... + Hématies L... : pas d'agglutination.

Plasma L... + Hématies V... : pas d'agglutination.

Sérum L... + Hématies V... : pas d'agglutination.

Recherche des hémolysines :

1° A la température ordinaire :

Plasma V... + Hématies V... : pas d'hémolyse.

Plasma V... + Hématies L... : pas d'hémolyse.

Sérum V... + Hématies V... : pas d'hémolyse.

Sérum V... + Hématies L... : pas d'hémolyse.

Plasma L... + Hématies V... : pas d'hémolyse.

Sérum L... + Hématies V... : pas d'hémolyse.

2° Réaction de Donath : négative.

Le 10 Février 1926, on refait une transfusion de 225 cc. de sang d'une autre malade du groupe II. Aucun incident au moment de l'injection et dans les heures qui suivent. Le lendemain, malaise général intense, douleurs lombaires, température à 40°. Les urines sont foncées, fortement albumineuses. La

réaction de Meyer y est positive. Il n'y a pas d'hématies dans le culot de centrifugation.

La résistance globulaire, recherchée le 11 février, montre que le début de l'hémolyse se produit à 3,5 p. 1.000 et l'hémolyse totale, à 3 p. 1.000.

Le 12 février, l'hémoglobinurie a complètement cessé..

Le 13 février, le début de l'hémolyse apparaît à 5 p. 1.000 ; l'hémolyse est intense à 4 p. 1.000, et totale à 3 p. 1.000.

L'évolution se fit rapidement vers la mort (1^{er} avril), évolution marquée par : asthénie de plus en plus marquée, avec aggravation de l'ictère, apparition de nouvelles hémorragies, en même temps que s'accroissaient les symptômes d'insuffisance hépatique.

L'autopsie montra l'existence d'une cirrhose hypertrophique du foie, avec dégénérescence graisseuse ; et une rate très augmentée de volume, sans réaction très spéciale.

L'observation précédente a la valeur d'une expérience de physiologie. Cette malade a présenté en effet, par deux fois, des crises d'hémoglobinurie à la suite de transfusions de sang du même groupe. Ces accidents doivent être regardés comme des phénomènes d'hémolyse paroxystique au cours d'un ictère hémolytique. La transfusion d'un sang parfaitement compatible, qui paraît avoir été la cause déterminante de ces crises d'hémolyse, ne détermine jamais d'hémoglobinurie chez un sujet normal. D'ailleurs, les accidents observés sont très différents de ceux qui

résultent d'une erreur de groupe et qui sont constamment des accidents précoces et dramatiques. Des cas semblables à celui de Madame V... ne peuvent s'expliquer que par l'existence d'un terrain de fragilité sanguine, sur lequel la cause la plus minime est capable de provoquer un paroxysme d'hémolyse.

III. - LA FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE

Nous avons classé cette curieuse affection parmi les hémoglobinuries infectieuses. En réalité, les travaux de Dopter, Vincent, Sacquépée, etc..., ont montré que cette forme d'hémoglobinurie paraît avoir une étiologie complexe. Il semble bien que le paludisme prépare le terrain en fragilisant les hématies. En effet, Et. May, Baur, Bocca et Tulasne ont observé une légère diminution de la résistance globulaire. De même Sacquépée, Chauffard, ont décrit dans le paludisme des ictères hémolytiques avec fragilité globulaire. Chauffard a classé ces faits sous le nom de syndrome splénohépatique du paludisme aigu. D'autres auteurs (De Blasi, Rieux) ont observé une autolysine dans le Sérum de ces malades.

Dans la majorité des cas, l'accès de bilieuse hémoglobinurique semble être déclenché par une ingestion intempestive de quinine au cours d'un accès palustre (spécialement de tierce maligne). C'est donc en réalité une forme mixte d'hémoglobinurie, à la fois toxique et infectieuse, l'hématozoaire préparant en quelque sorte le terrain à la quinine. D'ailleurs, l'alcaloïde du quinquina ne paraît pas être la seule

cause provocatrice de ces accès. Certains médicaments tels que la phénacétine, l'antipyrine sont susceptibles de déclencher également des crises. D'autres causes encore peuvent être incriminées, et Vincent et Dopter considèrent les hémoglobinuries du paludisme aigu comme des accès aigus d'hémolyse réalisée, sur un terrain préparé par le parasite, par des causes très diverses, dont la plus fréquente est la quinine, mais qui peuvent être l'intoxication alcoolique aiguë, un surmenage physique ou simplement l'exposition au froid.

En résumé, on peut penser que des agents hémolytiques *faibles*, incapables de provoquer directement la destruction massive des hématies, sont capables de déterminer des lésions sanguines (plasmatiques ou globulaires) telles qu'une cause déterminante minime puisse provoquer l'hémoglobinurie. Cette conception des hémoglobinuries symptomatiques par des agents hémolytiques faibles, explique fort bien l'existence de formes mixtes dans lesquelles l'hémoglobinurie peut reconnaître simultanément plusieurs causes, et parmi celles-ci le refroidissement.

CHAPITRE II

Les formes mixtes de l'Hémoglobinurie a frigore.

On s'est demandé depuis longtemps si, chez les malades atteints d'hémoglobinurie a frigore, le refroidissement périphérique était la seule cause capable de provoquer des accès.

L'expérience suivante de Chwosteck paraît répondre négativement à cette question. Si, dans les épreuves d'hémolyse provoquée, on se contentait de lier un segment de membre à sa base, sans le soumettre au refroidissement, on observerait, dans certains cas, l'hémolyse intra vasculaire. Salen, qui a soumis cette épreuve à une analyse approfondie, réfute les conclusions de Chwosteck en montrant que l'expérience est négative quand le bras est plongé dans l'eau à 37°. Il suffirait, chez des sujets hypersensibles, du refroidissement qui peut se produire à la température ambiante, par suite du ralentissement de la circulation dans le segment du membre soumis à la ligature. L'objection paraît spécieuse, et il serait plus logique d'admettre avec Chwosteck que l'hémolyse est due à des phénomènes vasomoteurs, d'ailleurs mal connus.

D'autres auteurs ont incriminé, à côté du refroidissement, le surmenage physique (Reiss, Giroux, Prior, etc...). Ici se pose la question de l'hémoglobi-

nurie musculaire, décrite par Camus et Pagniez. On a observé que, dans certains cas d'hémoglobinurie paroxystique, les accès pouvaient être déclenchés par la marche ou par la simple station debout prolongée. Mais si l'on admet, avec Salen, qu'un refroidissement de 1 ou 2° est suffisant dans certains cas, il semble bien difficile de faire le départ de ce qui revient au froid et à la fatigue musculaire dans la production des crises d'hémoglobinurie, dans ces cas. Il existe cependant une observation dans laquelle l'hémoglobinurie s'accompagnait de parésie musculaire (Meyer-Betz). Cet auteur aurait vu, dans ce cas, des lésions de dégénérescence des fibres musculaires. L'analogie de ce fait avec l'hémoglobinurie du cheval, dans laquelle les lésions des muscles sont constantes (Lucet) donne quelque valeur à ce cas isolé. Néanmoins de telles observations sont trop rares pour qu'on puisse en faire état.

De même, on ne peut que rappeler simplement l'influence d'excitations psychiques (Stempel, Thompson) de traumatismes (Stempel). Ces faits étant trop exceptionnels pour qu'ils puissent être retenus sans contrôle. Tous ces faits doivent être classés dans le cadre d'attente des hémoglobinuries paroxystiques de cause indéterminée, dont Salen a rapporté récemment une observation intéressante.

L'exemple des *hémoglobinuries du paludisme* est plus intéressant. Nous avons vu que certains auteurs ont signalé que le refroidissement pouvait être une cause d'hémoglobinurie au cours de l'accès palustre

(Vincent). Malheureusement, ces observations ont été insuffisamment étudiées, car on n'a pas recherché si le froid ou la quinine, ou une autre cause pouvaient indifféremment déclencher ces accès chez le même malade.

Un autre fait important a été établi, dans ces dernières années, par de nombreux travaux. C'est que le paludisme paraît être une cause prédisposante de l'hémoglobinurie a frigore. L'un des malades, dont l'observation est relatée dans la thèse de Soullier, et que nous avons eu l'occasion d'observer dans le Service de notre maître, le docteur Monier-Vinard, avait présenté, plusieurs années avant ses crises d'hémoglobinurie a frigore, des accès de fièvre bilieuse hémoglobinurique. Dans l'observation III, que nous rapportons plus haut, on relève également des crises répétées de fièvre bilieuse hémoglobinurique, dans les antécédents d'un malade atteint d'hémoglobinurie a frigore typique.

Dans ces deux cas, le paludisme est associé à la syphilis. Ce sont là deux infections chroniques essentiellement hémolysantes, et l'on ne peut s'étonner que leur association crée un terrain de fragilité sanguine favorable à l'apparition de l'hémoglobinurie a frigore.

L'ensemble de ces faits, s'il n'emporte pas la conviction, donne une forte présomption en faveur de l'étiologie multiple de l'hémoglobinurie chez les malades qui présentent des crises a frigore.

L'observation de MM. Roch et Liengine est plus

démonstrative. Il s'agissait dans ce cas d'une hémoglobinurie a frigore typique avec épreuves d'Ehrlich et de Donath et Landsteiner positives. Les auteurs, en vue d'un traitement de désensibilisation, firent une injection intra-veineuse de caséine qui déclencha, dans les mêmes délais que le refroidissement périphérique, une crise exactement semblable aux accès d'hémoglobinurie a frigore. D'autre part, les auteurs firent absorber à leur malade, pour étudier le fonctionnement rénal, une solution contenant 10 gr. de chlorure de sodium. Une demi-heure plus tard, et sans que le malade ait été exposé au froid, se produisit une crise d'hémoglobinurie.

Ces faits ont d'autant plus de valeur qu'ils ont été observés au cours d'une hémoglobinurie a frigore typique, et pour ainsi dire par hasard, ce qui lève l'objection qui pourrait être faite à nos propres observations, de n'être pas des cas avérés d'hémoglobinurie a frigore.

Nos observations I et II concernent en effet des cas complexes et dans lesquels les crises spontanées n'avaient aucun des caractères de l'hémoglobinurie a frigore. En effet, ces deux malades étaient alités au moment de leur première crise d'hémoglobinurie : ni l'un ni l'autre n'accusaient la sensation de refroidissement périphérique précédant l'émission d'urine sanglanté.

L'observation I paraît concerner une héglobinurie infectieuse ; en effet, 1° l'hémoglobinurie se produisit à bas bruit, au cours d'une infection pulmonaire

aiguë ; 2° l'examen bactériologique des urines montra l'existence d'un diplocoque encapsulé, Gram positif, dont l'identification n'a malheureusement pu être faite ; 3° l'existence d'une leucytose de 15 à 17.000 globules blancs, avec 80 0/0 de polynucléaires neutrophiles, affirme, d'autre part, la nature infectieuse de la maladie.

Dans l'observation II, l'hémoglobinurie survint au cours d'un purpura bénin, dont nous ne pûmes trouver l'étiologie. Faut-il considérer qu'il s'agit là de deux phénomènes indépendants, réalisés par une même cause ? ou peut-on admettre que l'hémoglobinurie ait été une complication du purpura, analogue aux faits connus d'hémoglobinurie succédant à une hémorragie interne ? Rien ne permet, en vérité, d'opter dans un sens ou dans l'autre. Ce n'est pas là d'ailleurs le point important. Nous voulons retenir en effet qu'il ne s'agissait pas d'hémoglobinurie a frigore dans cette observation comme dans la précédente.

Et cependant, les épreuves d'hémolyse provoquée par le froid étaient nettement positives chez ces deux malades.

D'une part, l'épreuve du bain de bras froid provoquait l'hémolyse spontanée du plasma chez le premier, l'hémolyse spontanée du Sérum chez le second.

D'autre part, le premier de ces deux malades présentait une crise violente d'hémoglobinurie à la suite du bain de bras froid, et, chez le second, l'exposition pendant deux heures au froid, dans la cour de l'hôpital, eut le même résultat.

Enfin, dans ces deux observations, les réactions

biologiques classiques de l'hémoglobinurie a frigore ont été trouvées positives : la réaction de Donath et Landsteiner faisait apparaître l'hémolyse du plasma au moment des crises, l'hémolyse du Sérum, à distance des crises.

Ajoutons que le malade de l'observation I fit encore une crise d'hémoglobinurie à la suite d'injections intra-veineuses de doses minimales de Novarsénobenzol.

Les faits de formes mixtes d'hémoglobinurie sont encore trop peu nombreux pour qu'ils puissent être admis sans conteste. Ils paraissent néanmoins apporter une notion intéressante pour la compréhension des crises d'hémoglobinurie.

CHAPITRE III

Il n'existe pas de lésions sanguines spécifiques de l'Hémoglobinurie a frigore.

Nous avons montré, dans les chapitres précédents, que la distinction entre les hémoglobinuries symptomatiques et l'hémoglobinurie a frigore, n'était pas, dans tous les cas, justifiée par les symptômes et par les propriétés du sang de certaines hémoglobinuries infectieuses ou toxiques, et d'autre part, qu'il existe, des cas d'hémoglobinurie a frigore qui peuvent reconnaître, à côté du refroidissement, d'autres étiologies.

Il reste à réfuter le deuxième argument sur lequel repose la conception classique des hémoglobinuries. savoir : l'existence de réactions sanguines spéciales à l'hémoglobinurie a frigore. A ce point de vue, trois questions se posent :

1° L'hémoglobinurie a frigore reconnaît-elle toujours une origine hémolytique générale ?

2° Observe-t-on toujours, dans cette affection, des propriétés hémolytiques du Sérum ?

3° La réaction de Donath et Landsteiner existe-t-elle dans tous les cas d'hémoglobinurie hémolytique ?

I. - HEMOGLOBINURIE RENALE

La théorie rénale de l'hémoglobinurie a frigore a été surtout en honneur avant que la recherche de la

fragilité globulaire et des propriétés hémolytiques du Sérum ne fussent devenues courantes. Cette théorie reposait sur le fait que souvent, au moment des crises, le Sérum des malades n'était pas laqué. Il semble bien que l'absence d'hémolyse du Sérum tienne, dans ces cas, à la fugacité de l'hémoglobininémie qui disparaît extrêmement rapidement, ainsi que l'ont montré Widal, Abrami et Brissaud. Il paraît admis actuellement que l'hémoglobininurie a frigore est toujours secondaire à une hémolyse intra-vasculaire. Cependant, il n'est pas impossible qu'aux lésions sanguines se surajoute une tare rénale dont l'existence serait démontrée par la présence de cylindres épithéliaux et granuleux, par l'augmentation de l'azotémie, etc... (Chabrol et Bénard).

II. -HEMOGLOBINURIE PAR FRAGILITE GLOBULAIRE

Quelques auteurs (Foix, Salin, Lévy-Valensi, Highmans Van den Bergh) ont vu, dans un certain nombre de cas, que l'hémoglobininurie n'était pas due à l'existence d'autolysine du Sérum, mais à la fragilité des hématies. Une étude complète de cette question a été faite dans la thèse de Salin. Cet auteur décrit une lésion spéciale, consistant en une fragilité élective des hématies vis-à-vis de Sérums humains normaux. Cette fragilité globulaire spéciale existerait également dans le cas d'Highmans Van den Bergh. Dans les observations de Lévy-Valensi, au contraire, il existe une fragilité des hématies vis-à-vis des solutions de Chlorure de Sodium.

Depuis la thèse de Salin, nous n'avons relevé qu'une observation analogue (encore que ce cas ne soit pas décrit comme hémoglobinurie a frigore) (Gilbert et Chabrol). Il s'agit d'un ictère hémolytique congénital avec poussées d'hémoglobinurie a frigore, accompagnées de recrudescence de l'ictère. Le refroidissement local provoquait chez ce malade l'hémoglobinémie et l'hémoglobinurie. Enfin, la fragilité globulaire était plus accentuée au moment de poussées que dans leur intervalle.

Dans ces dernières années, on a nié l'existence d'hémoglobinurie a frigore par fragilité globulaire. Les arguments allégués peuvent se résumer de la façon suivante (Salen) :

a) Dans les cas publiés, il s'agirait d'ictère hémolytique ;

b) Les poussées d'hémolyse paroxystique ne seraient pas dues au refroidissement, car souvent l'épreuve d'Ehrlich serait négative ;

c) Et surtout la recherche des hémolysines n'aurait pas été pratiquée avec toutes les précautions nécessaires, la plupart des cas étant antérieurs aux recherches de Widal, Abrami et Brissaud sur les causes de l'absence de la réaction de Donath et Landsteiner dans le sérum des hémoglobinuriques.

Au premier de ces arguments, on peut répondre que l'ictère hémolytique est un fait banal au cours des accès d'hémoglobinurie et qu'il paraît difficile de rejeter le diagnostic d'hémoglobinurie a frigore, pour la seule raison que cet ictère persiste dans l'intervalle des accès.

Au second argument, on peut répondre que l'absence du phénomène d'Ehrlich n'est pas suffisante pour rejeter le diagnostic d'hémoglobinurie a frigore. Cette épreuve n'est pas, en effet, d'une sensibilité extrême, et il est fréquent de la trouver négative chez des hémoglobinuriques avérés, à certaines périodes de l'évolution de la maladie. D'ailleurs, le refroidissement local s'est montré capable de provoquer l'hémoglobinémie dans l'un des cas de Lévy-Valensi et dans celui de Gilbert et Chabrol.

Quant à la question de savoir si l'absence de la réaction de Donath et Landsteiner tient à une faute de technique, rien ne permet de le dire pour les cas anciens. Mais cette objection ne paraît pas pouvoir être faite à notre observation IV, où la fragilité globulaire était telle qu'il ne fut pas possible d'obtenir des hématies déplasmatisées. Il ne pouvait donc être question de procéder aux techniques compliquées de Kumagaïe et Inoue ou de Widal, Abrami et Brissaud.

Nous voulons insister sur un certain nombre de points de cette observation, car l'intensité des lésions sanguines y était véritablement extraordinaire, et nous n'en avons pas relevé d'analogues dans la littérature.

1° *Autoagglutination des hématies.* — Ce phénomène présente une intensité telle qu'il n'a jamais été possible de faire une numération globulaire. L'agglutination se produit, non seulement quand on laisse

tomber une goutte de sang dans une solution de chlorure de sodium, mais elle apparaît spontanément dans le sang total :

a) Une goutte de sang, recueillie sur une lame paraffinée, s'agglutine en une demi-minute à une minute.

b) Le sang recueilli dans un tube paraffiné est immédiatement agglutiné.

Il est possible que l'agglutination des hématies soit due à une lésion du plasma, car celui-ci agglutine les hématies lavées d'individus normaux des groupes II, III et IV (le malade fait donc exception à la règle des groupes). On ne peut pas déduire avec certitude, de ce seul fait, que l'autoagglutination est due aussi à une lésion plasmatique, mais c'est une hypothèse assez séduisante.

2° *Résistance globulaire aux solutions salines.* —

La déplasmatisation des hématies est impossible, car les eaux de lavage successives sont de plus en plus rouges, à mesure, semble-t-il, qu'elles contiennent moins de plasma.

Pour étudier la résistance globulaire sur le sang total, comme l'hémolyse se produisait dans le sérum isotonique, il a fallu partir de Sérums hypertoniques. L'expérience étant disposée comme suit :

Tube I	Sérum à 50 p.	1.000.
Tube II	Sérum à 40 p.	1.000.
Tube III	Sérum à 30 p.	1.000.
Tube IV	Sérum à 20 p.	1.000.
Tube V	Sérum à 10 p.	1.000.
Tube VI	Sérum à 9 p.	1.000.

Dans les tubes suivants, les solutions hypotoniques sont disposées selon la méthode classique.

L'hémolyse apparaît dès le premier tube (Sérum à 50 p. 1.000) ; elle est très légère à ce taux et est égale, dans tous les tubes suivants jusqu'à 5,5 p. 1.000. L'hémolyse devient nette à ce moment. Elle est intense à 4,5 p. 1.000 et totale à 4 p. 1.000. En somme, tout se passe comme si un très petit nombre d'hématies étaient détruites; même dans les solutions hypertoniques. La majorité des globules ne commence à être lysée que dans les solutions à 5,5 p. 1.000, ce qui ne dépasse pas ce qu'on est accoutumé de voir dans les processus hémolytiques. Mais ceci ne représente que la résistance globulaire du sang total, et les hématies déplasmatisées sont infiniment plus fragiles, puisque l'hémolyse, dans ce cas, est totale dans les solutions isotoniques et intense déjà dans les solutions hypertoniques. Tout se passe comme si le plasma jouait un rôle protecteur vis-à-vis de ses propres hématies et, en effet, quand on recueille le sang du malade dans un Sérum isotonique citraté (parties égales de sang et de sérum), le premier liquide décanté (qui contient du plasma) n'est pas hémolysé, tandis qu'après le deuxième et le troisième lavages, l'hémolyse est intense.

3° *Résistance globulaire vis-à-vis des Sérums normaux.* — Les hématies du malade présentent une fragilité spéciale vis-à-vis des Sérums normaux, alors qu'elles ne sont pas détruites par leur propre Sérum. L'expérience pratiquée avec des Sérums groupe II,

groupe III et groupe IV, a donné les mêmes résultats à la température du laboratoire, à l'étuve à 37°, et par la double épreuve du refroidissement et du réchauffement : hémolyse intense dans tous les cas. Evidemment, cette recherche a été faite sur le sang total, ce qui enlève un peu de sa valeur au résultat. Pourtant, celui-ci est en si exacte concordance avec ceux de Salin que, tel qu'il est, il ne semble pas négligeable.

4° *La recherche des propriétés hémolytiques du plasma pour ses propres globules* n'a évidemment pas pu être faite par les procédés habituels, puisqu'il était impossible d'obtenir des hématies lavées, mais comme les globules sont infiniment plus fragiles quand ils sont séparés du plasma, on peut supposer que celui-ci, loin de posséder des propriétés autolytiques, a, au contraire, un rôle protecteur pour ses propres hématies. D'ailleurs, vis-à-vis des globules étrangers, le Sérum du malade ne provoqua pas d'hémolyse, et les notions acquises permettent de déduire de l'absence d'isolysines à l'absence d'autolysines.

L'observation de notre malade met en somme en évidence les deux points suivants :

1° Que certains cas d'hémoglobininurie a frigore ne s'accompagnent pas de la réaction de Donath et Landsteiner ;

2° Que l'hémoglobininurie par fragilité globulaire, dont l'authenticité a été si souvent niée, existe réellement.

III. - DANS L'HEMOGLOBINURIE PAR HEMOLYSINES DU SERUM, LA REACTION DE DONATH N'EST PAS CONSTANTE

Les travaux de ces dernières années sur la réaction de Donath et Landsteiner, semblent avoir eu surtout pour but de rechercher les causes de l'absence de la réaction dans les cas avérés d'hémoglobinurie a frigore. Ils ont abouti aux modifications de technique qui ont été exposées plus haut.

Dans les trois premières observations qui font le sujet de notre thèse, la réaction était brutalement positive avec la méthode habituelle. Il était donc inutile de pratiquer les réactions de Kumagaïe et Inoue, de Widal, etc... Mais il nous a paru intéressant de rechercher si la double épreuve du refroidissement et du réchauffement était elle-même indispensable pour que l'hémolyse se produise. Or, dans les trois cas, le laquage du Sérum fut aussi intense quand le tube était simplement placé à la température du laboratoire, ou après un séjour à l'étuve, sans refroidissement préalable. Mais ceci ne se produit qu'au moment des crises d'hémoglobinurie. A distance des accès, l'épreuve directe ne met pas l'hémolysine en évidence. Il est alors nécessaire d'avoir recours à l'épreuve de Donath ou à ses variantes, plus sensibles, qui font apparaître des propriétés lytiques moins accentuées.

De l'étude de nos observations, un autre fait se dégage, sur lequel nous avons insisté avec notre maître P.-Emile Weil, dans un travail antérieur. C'est la

différence fondamentale qui existe entre les propriétés hémolytiques du plasma et du sérum des hémoglobininuriques, le Sérum paraissant doué de propriétés hémolytiques beaucoup plus intenses que le plasma.

En effet, le phénomène le plus rare et le plus fugace est l'hémolyse spontanée intra-vasculaire du plasma, qui disparaît au cours même de la crise. Plus souvent, on constate l'hémolyse du Sérum exsudé du caillot, après la coagulation. Enfin, quelques jours après les crises, il faut, pour faire apparaître les hémolysines, avoir recours aux épreuves de laboratoire, et celles-ci sont positives à la fois dans le plasma et dans le Sérum, ou seulement dans le Sérum.

Il existe, en somme, chez un même malade, toute une gamme de fragilité sanguine, allant de l'hémolyse spontanée du plasma aux réactions de Kumagaïe et Inoue, de Widal, Abrami et Brissaud. Ces épreuves apparaissent simplement comme des termes de cette progression, réactions précises, capables de mettre en évidence des lésions sanguines légères, mais réactions artificielles ne correspondant à aucun degré aux phénomènes physiopathologiques.

IV. - LA REACTION DE DONATH ET LANDSTEINER EXISTE EN DEHORS DE L'HEMOGLOBINURIE

Ce fait est établi d'une façon certaine par de très nombreux travaux. Nous avons vu déjà que Franke avait obtenu des réactions positives dans certaines maladies infectieuses. Les résultats de Dufourt concordent parfaitement avec ceux-ci.

En dehors de ces cas, il paraît avéré que la réaction est souvent positive à la période tertiaire de la syphilis. C'est ainsi que Donath et Landsteiner trouvent six réactions positives sur 65 cas de paralysie générale ; Kumagaïe et Inoue l'observent neuf fois sur 35 cas de syphilis tertiaire et de parasymphilis. Plus récemment, Lüdke, pratiquant l'épreuve de Donath chez 18 syphilitiques à la période tertiaire, la trouve quatre fois positive.

En résumé, non seulement la réaction de Donath et Landsteiner n'est pas spécifique de l'hémoglobinurie, ce que l'on sait depuis longtemps, mais encore elle n'existe pas dans un certain nombre de cas avérés d'hémoglobinurie a frigore, contrairement à l'opinion habituellement admise. Elle peut être négative pour deux raisons :

1° Soit qu'il ne s'agisse pas d'hémoglobinurie hémolysinique (hémoglobinurie par fragilité globulaire, par exemple) ;

2° Soit que les épreuves directes de recherche des hémolysines soient positives.

CONCLUSION

Il est impossible de laisser à l'hémoglobinurie a frigore l'autonomie qu'il est classique de lui accorder.

En effet :

Cliniquement, il existe tous les intermédiaires entre les hémoglobinuries symptomatiques, quasi expérimentales, liées à un poison violemment hémolitique, et l'hémoglobinurie a frigore. D'ailleurs, la possibilité de déclencher, dans certains cas, des crises par d'autres agents que le froid, prouve de façon certaine que la distinction classique ne peut être maintenue.

Hématologiquement, il n'y a pas de lésion sanguine caractéristique de l'hémoglobinurie a frigore. On peut, dans cette maladie, mettre en évidence, suivant les cas, soit une fragilité globulaire, soit des propriétés hémolytiques du Sérum, celles-ci apparaissant, soit par les épreuves directes et recherche des hémolysines, soit par la réaction de Donath et Landsteiner ou ses variantes.

Pourtant, l'hémoglobinurie a frigore existe en tant qu'entité clinique, car il reste ce fait que le froid est capable, chez certains sujets, de créer des paroxysmes d'hémolyse, comme le prouvent de façon presque expérimentale les épreuves de refroidissement local.

TROISIÈME PARTIE

Relations de l'Hémoglobinurie a frigore avec les
syndromes d'Hémolyse chronique.

Si l'on excepte les hémoglobinuries provoquées par des agents hémolytiques puissants (hydrogène arsénié, phalline), on peut déduire des faits que nous avons rapportés que l'hémoglobinurie a frigore et les hémoglobinuries symptomatiques sont des syndromes extrêmement voisins.

Le rapprochement de syndromes en apparence si différents les uns des autres ne peut s'expliquer que par l'existence, comme substratum à ces états, d'une prédisposition spéciale du sang de certains individus, prédisposition telle qu'une cause minime soit capable de provoquer chez eux une destruction massive des globules rouges, et si cette conception est exacte, le froid doit être capable, chez de tels sujets, de créer d'autres états pathologiques que l'hémoglobinurie.

CHAPITRE PREMIER

Rôle du terrain d'Hémolyse chronique dans l'étiologie de l'Hémoglobinurie a frigore.

On sait depuis longtemps que les anémies hémolytiques (Chauffard et Laederich, Vayrasset) ou hémolytiques (Troisier), les ictères hémolytiques et les hémoglobinuries sont des syndromes très voisins.

L'association si fréquente d'ictère et d'hémoglobinurie, n'est pas une preuve suffisante, car l'ictère qui apparaît au cours ou à la suite de la crise d'hémoglobinurie, n'est qu'une conséquence de la destruction des hématies. Guillaumin et Troisier ont montré, en effet, la généralité du phénomène de la biligénie hémolytique, qui se produit localement dans les épanchements sanguins du tissu cellulaire ou des séreuses. L'ictère n'a donc pas plus de signification que l'anémie observée à la suite des accès.

Plus intéressant est le fait signalé par Lesné et Ravaut : ces auteurs ont montré que, selon la dose injectée d'un même agent hémolytique, on peut provoquer, soit l'hémoglobinurie, soit l'ictère, soit l'urobilinurie.

Ces faits sont la simple conséquence de l'origine hémolytique de l'hémoglobinurie, ils n'apportent aucun argument en faveur de la parenté étroite de cette affection et des autres manifestations cliniques de la maladie hémolytique, parenté créée par la simi-

litude du terrain qui, dans notre hypothèse, serait à la base de ces divers états pathologiques. Les faits que l'on peut alléguer à l'appui de cette hypothèse sont de deux ordres, biologiques et cliniques.

I. - ARGUMENTS TIRES DES EXPERIENCES D'HEMOLYSE IN-VITRO

a) Analogie des réactions biologiques dans les divers syndrômes hémolytiques.

Lorsqu'on étudie les réactions biologiques de l'hémoglobininurie a frigore, on s'aperçoit que, non seulement il n'existe pas de lésion sanguine spécifique de cette maladie, mais que toutes les épreuves qui sont décrites au cours des divers syndromes d'hémolyse, peuvent y être positives.

Au point de vue de ces réactions sanguines, on peut diviser l'hémoglobininurie a frigore en hémoglobininurie par hémolysines et hémoglobininurie par fragilité globulaire.

1° *Hémoglobininurie par hémolysines.* — La présence d'hémolysines dans le sang a été observée dans un certain nombre d'états pathologiques. Les mieux connus sont les ictères hémolysiniques décrits par Chauffard et Troisier. Dans ces états, l'hémolyse apparaît par simple contact, à la température du laboratoire, du Sérum et des hématies du malade. Dans l'hémoglobininurie, nous avons vu qu'il était possible également de mettre l'hémolyse en évidence par cette technique. Les épreuves de Donath et Landsteiner, de

Kumagaïe et Inoue, de Widal, Abrami et Brissaud, apparaissent simplement comme des techniques plus sensibles capables de provoquer l'hémolyse dans des cas où les lésions sont moins intenses. Elles peuvent même donner des résultats positifs en dehors d'états hémolytiques cliniquement appréciables, ainsi que nous l'avons montré précédemment.

2° *Hémoglobinurie par fragilité globulaire.* — L'existence de fragilité des hématies dans l'hémoglobinurie a frigore est très discutée. Il paraît pourtant difficile d'accepter les objections qu'on a faites aux cas publiés, et nous avons vu qu'elles ne s'appliquent pas à notre observation personnelle.

Quant à la fragilité spéciale des hématies vis-à-vis des Sérums normaux, elle a été vue, en dehors de l'hémoglobinurie, par Widal et Philibert, par Widal, Abrami et Brulé, etc... D'ailleurs, la fragilité globulaire apparaît comme un phénomène très général : lorsque la résistance des hématies est diminuée vis-à-vis d'une substance hémolytique, elle l'est également vis-à-vis des autres. (Karl Ritter van Stesjal).

b) **Persistence des réactions biologiques en dehors des crises d'hémoglobinurie.**

Tous les auteurs sont d'accord sur le fait de la persistance de la réaction de Donath et Landsteiner dans l'intervalle des accès d'hémoglobinurie. Les propriétés hémolytiques du Sérum s'observent même pendant les longues périodes de latence de la maladie, lorsque les malades peuvent se considérer comme guéris. C'est

ainsi qu'en Juin 1925 nous avons trouvé la réaction de Donath positive chez un malade qui avait eu en 1921 des crises d'hémoglobinurie a frigore dans le Service de notre maître le Docteur P.-Emile Weil. Or, ce malade n'avait plus eu de crises, ni spontanées, ni provoquées depuis plus de trois ans. La réaction était également positive chez un malade de notre maître le Docteur Monier-Vinard, que nous avons examiné en Octobre 1927, alors qu'il n'avait plus présenté d'hémoglobinurie depuis 1924.

La fragilité des hématies persiste également dans l'intervalle des crises d'hémoglobinurie par fragilité globulaire, ainsi que cela ressort de l'étude des cas de Salin, Lévy-Valensi, Gilbert et de notre observation personnelle.

Les propriétés hémolytiques subsistent donc en dehors des crises. Au cours de celles-ci, elles paraissent subir une recrudescence. Mais il est impossible de déduire de ce fait une analogie des réactions in-vitro avec les phénomènes physio-pathologiques. Les épreuves de laboratoire doivent être considérées, en effet, comme des réactions artificielles. Des faits nombreux le prouvent, tels que la différence qui existe entre les propriétés hémolytiques du plasma et du sérum que nous avons étudiée en collaboration avec le Dr P.-Emile Weil, ou que l'existence de réactions sérologiques en dehors de manifestations cliniques de la maladie hémolytique.

Si donc les arguments biologiques qui viennent d'être rappelés créent une présomption importante, il n'est pas possible de conclure de la similitude des

réactions sanguines, à l'identité de l'hémoglobinurie a frigore et des autres syndromes d'hémolyse.

II. - ARGUMENTS CLINIQUES PROUVANT L'EXISTENCE DU PROCESSUS D'HEMOLYSE CHRONIQUE A L'ORIGINE DE L'HEMOGLOBINURIE

a) Crises d'hémoglobinurie greffées sur un syndrome d'hémolyse chronique.

L'observation la plus typique à ce point de vue, est celle de Gilbert et Chabrol. Il s'agit, en effet, dans ce cas, d'un malade qui présentait un état de cholémie chronique, sur lequel se greffaient des paroxysmes d'ictère avec hémoglobinurie déclenchés par le refroidissement. Les crises pouvaient être également reproduites par le refroidissement local (épreuve d'Ehrlich). Le bain froid avait, d'autre part, pour conséquence, d'augmenter la fragilité des hématies. Dans l'intervalle des crises, la cholémie persistait (1/16.000) ainsi que l'urobilinurie et la splénomégalie). La cause de cet ictère paraissait être la syphilis. L'ictère persistait également en dehors des accès d'hémoglobinurie dans l'observation de Salin et dans celles de Lévy-Valensi.

Chez le malade, hémoglobinurique ancien, que nous avons vu en 1925, dans le Service du Dr P.-Emile Weil, nous avons relevé, malgré l'absence de crises depuis plus de trois ans, une anémie importante, caractérisée par une pâleur intense des téguments et des muqueuses, et par un chiffre globulaire de 2 millions 640.000, avec 80 0/0 d'hémoglobine.

b) **Hémoglobinurie familiale.**

Les cas d'hémoglobinurie familiale ne sont pas fréquents ; nous n'avons trouvé, dans la littérature, que deux observations de ce genre.

Angelo, en 1911, a rapporté l'histoire d'une famille, où les cinq enfants de deux frères présentèrent tous des accès d'hémoglobinurie paroxystique quelques heures après l'ingestion de quinine. Ces sujets étaient des paludéens, certes, mais on ne peut manquer d'être impressionné par la constance d'apparition d'hémoglobinurie chez cinq cousins germains, et l'auteur se demande s'il ne faut pas mettre en cause le terrain hémolytique familial.

D'autre part, P.-Emile Weil et Paul Chevallier ont observé en 1914 un sujet atteint d'hémoglobinurie a frigore dont le frère présentait des accès à peu près semblables, et ces auteurs posaient à ce propos la question de l'existence d'une hémoglobinurie intermittente familiale.

Ces faits, pour rares qu'ils soient, ont cependant leur intérêt, puisqu'ils sont une preuve de plus à l'appui de la théorie, qui fait de l'hémoglobinurie un cas particulier de la maladie hémolytique.

CHAPITRE II

Le froid peut donner naissance à d'autres formes d'Hémolyse paroxystique que l'Hémoglobinurie.

Tous les faits précédents laisseraient encore subsister le doute, si le froid ne provoquait jamais d'autres syndrômes d'hémolyse paroxystique que l'hémoglobinurie ; on pourrait malgré tout penser, en effet, qu'il faut que l'hémoglobinurie soit un phénomène bien spécial pour que le froid ne soit capable de donner naissance qu'à cette seule manifestation, à l'exclusion de toute autre. Il n'en est rien : il existe en effet des cas d'ictère hémolytique a frigore.

Dans l'observation de Gilbert et Chabrol, que nous avons déjà citée à plusieurs reprises, les auteurs décrivent deux sortes de crises : les unes, graves, avec hémoglobinurie ; les autres, atténuées, déclenchées par un refroidissement plus minime, ne se caractérisent que par une recrudescence de l'ictère, avec augmentation de l'urobilinurie, mais sans trace d'hémoglobine dans les urines.

Dans un mémoire de 1922, Kaznelson rapporte, d'autre part, un cas d'ictère paroxystique a frigore. Son malade était un ancien hémoglobinurique qui, à la suite d'un traitement antisypilitique, aurait vu disparaître ses crises depuis 1916. En mars 1921, le

malade est soumis à l'épreuve du bain de bras froid (à la température de 0°). Un premier bain de un quart d'heure n'est suivi d'aucun trouble appréciable. Une heure plus tard, le bras est à nouveau plongé une demi-heure dans l'eau glacée. Une heure après ce second bain, le malade est pris d'un frisson violent et de douleurs articulaires ; la température s'élève à 37° 9. Les urines, examinées à chaque miction dans les heures qui suivent, ne contiennent pas d'hémoglobine ; mais on note une augmentation marquée de l'urobiline. (Cette urobilinurie commence un quart d'heure environ après le bain, et disparaît au bout de 5 heures). En même temps que l'urobilinurie, on observe un ictère intense des téguments et des muqueuses qui disparaît, lui aussi en quelques heures.

Un bain de pieds glacé, donné quelques jours plus tard, est suivi des mêmes effets.

Après une nouvelle cure de Novar (3 gr. 90), le bain froid ne déterminait plus aucun phénomène pathologique.

Kaznelson aurait pu, chez le même malade, déterminer par le refroidissement, un ictère hémolytique local, sur un segment de membre isolé de la circulation par une bande d'Esmarch très serrée. Il y aurait peut-être là un moyen de mettre en évidence le phénomène de l'hémolyse provoquée localement par le froid.

Enfin Cayla rapporte dans sa thèse deux observations de choc hémoclasique au froid, dans l'ictère hémolytique.

Dans le premier cas, il s'agit d'un ictère hémolyti-

que congénital, au cours duquel le refroidissement périphérique provoquait des crises douloureuses abdominales, suivies de l'émission d'urines foncées et albumineuses. Ces crises s'accompagnaient de recrudescence de l'ictère. On observait en même temps que ces phénomènes des symptômes de choc colloïdologique (leucopénie, diminution des hématoblastes, diminution de l'index réfractométrique du sérum, etc.)

La seconde observation de Cayla est celle d'un malade, réformé en 1917 pour subictère, à la suite de vaccination anti-typhique. Cet ictère, qui subsistait en 1924, s'accompagnait, à cette époque, de diminution de la résistance globulaire (début à 6,8 p. 1.000 ; hémolyse totale à 4,8 p. 1.000). Chez ce malade, les effets du bain de bras froid furent les suivants :

- 1° Un choc colloïdologique ;
- 2° Une albuminurie et une urobilinurie transitoires ;
- 3° Une recrudescence de l'ictère.

Ces faits demandent évidemment à être contrôlés, pour qu'on puisse leur donner toute leur signification ; néanmoins, ils sont tellement comparables entre eux, qu'il est difficile de ne pas en tenir compte. La notion qu'ils apportent est capitale, car ils montrent que le phénomène de l'hémolyse paroxystique liée à l'action du froid n'est pas spécial aux malades atteints d'hémoglobinurie.

CONCLUSIONS

I. - Il y a lieu de distinguer, parmi les diverses formes d'hémoglobinurie, celles qui sont déclenchées par un agent hémolytique *fort*, et celles qui sont réalisées par un agent hémolytique *faible*.

II. - Pour les premières, l'opposition que l'on fait classiquement entre les hémoglobinuries symptomatiques, et l'hémoglobinurie a frigore, est parfaitement valable.

III. - Pour les secondes, cette distinction n'est pas admissible. En effet :

a) Dans les hémoglobinuries symptomatiques dont la cause est un agent hémolytique faible, la destruction massive des hématies ne peut s'expliquer que par l'intervention d'un second facteur, associé à la cause, souvent très minime, qui paraît être à l'origine de la crise. C'est ainsi, par exemple, que dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, les auteurs s'accordent actuellement pour admettre que l'accès est réalisé par l'association d'un agent infectieux (hématozoaire), et d'un agent toxique (quinine). Dans d'autres cas, on peut expliquer l'hémolyse par l'existence antérieure d'un terrain de fragilité sanguine (hémolysines dans le Sérum ou fragilité globulaire). Tel est le cas de l'hémoglobinurie de la transfusion du sang d'un individu de même groupe que le receveur.

b) Il n'existe pas de lésion sanguine spécifique de l'hémoglobinurie a frigore.

IV. - Ces faits expliquent l'existence de formes mixtes, dans lesquelles l'hémoglobinurie peut être simultanément provoquée par plusieurs agents, parmi lesquels, le refroidissement.

V. - Les lésions sanguines de l'hémoglobinurie a frigore sont les mêmes que celles qui s'observent au cours des autres processus d'hémolyse (ictère hémolytique, anémie hémolytique, etc...). Ces lésions sont : la fragilité globulaire et l'existence d'hémolysines dans le sérum.

VI. - Les diverses épreuves de recherche de ces lésions sanguines sont d'ailleurs absolument artificielles. Elles sont le témoin d'une altération du sang, mais, elles n'ont aucun rapport avec les phénomènes physio-pathologiques.

VII. - L'hémoglobinurie a frigore doit donc être considérée simplement comme un syndrome clinique.

VIII. - Même à ce point de vue, l'hémoglobinurie a frigore n'a pas d'autonomie propre, puisque le froid est capable de réaliser d'autres syndromes, tels que l'ictère a frigore.

IX. - En somme, l'hémoglobinurie a frigore ne serait le plus souvent qu'un paroxysme d'hémolyse greffé sur le terrain d'hémolyse chronique. En d'au-

tres termes, ce syndrome ne serait qu'un cas particulier de la maladie hémolytique.

Vu : *Le Doyen*,
ROGER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. CHARLETY.

Vu : *Le Président de la thèse*,
HENRI ROGER.



BIBLIOGRAPHIE

Il ne peut être question de faire une bibliographie complète sur un sujet qui touche à la fois à l'hémolyse en général, aux ictères hémolytiques, aux anémies hémolytiques et aux diverses formes d'Hémoglobinurie. Nous ne pouvons citer que les travaux les plus importants que nous avons consultés. Nous insistons surtout sur les ouvrages généraux, où l'on trouvera la bibliographie complète de chaque point spécial de notre étude.

I. - Généralités sur les Syndrômes hémolytiques

BRULE. — L'Ictère Hémolytique acquis. *Thèse Paris, 1909.*

CHALIER. — Les Ictères Hémolytiques. *Thèse Lyon, 1909.*

CHAUFFARD. — Pathogénie de l'Ictère congénital de l'adulte. *C. R. de la Société Médicale des Hôpitaux, 16 janvier 1907.*

CHAUFFARD et LAEDERICH. — Etude sur quelques formes cliniques de l'Anémie pernicieuse. Forme curable. Forme secondaire. Forme ictérique. *Revue de Médecine, 1905, p. 653.*

CHAUFFARD et TROISIER. — Contribution à l'étude des Hémolysines dans leurs rapports avec les anémies graves. *C. R. de la Société Médicale des Hôpitaux, 10 juillet 1908.*

- FOIX et SALIN. — Hémoglobinurie expérimentale. *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*, 1912, T. 24.
- GILBERT et WEINBERG. — Traité du sang. *Paris, Baillière*, 1920.
- GUILLAIN et TROISIER. — Sur le rôle des Hémolysines en Pathologie. *12^e Congrès de Médecine, Lyon*, 1911.
- JOLLY. — Traité d'Hématologie. *Paris, Masson*, 1926.
- LESNE et RAVAUT. — Des rapports réciproques de l'Hémoglobinurie, de la Cholurie et de l'Urobilinurie, consécutivement à l'Hématolyse expérimentale. *C. R. de la Société de Biologie*, 14 décembre 1901 et *Semaine Médicale* 1901.
- ET. MAY. — Etude sur la résistance globulaire (Saponine). *Thèse Paris*, 1914.
- NAEGELI. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. *Berlin*, 1923.
- NOLF. — Article Hémolyse in. *Traité de Physiologie de Ch. Richet et Congrès de Médecine, Lyon*, 1911.
- PARISOT. — Action hémolytique de l'adrenaline. *C. R. de la Soc. Biol.*, 20 janvier 1912.
- PONFIK. — *Virchow Archiv*. 1875, Tome 62, p. 273.
- RIEUX. — Hématologie clinique. *Doin*, 1924.
- H. ROGER. — Introduction à l'étude des Intoxications, in *Traité de Roger, Widal, Teissier, Masson*, 1926.
- H. ROGER. — Article Intoxications in *Nouveau Traité de Pathologie générale, Masson* 1912.

K. RITTER VON STESJAL. — *Wiener Klinische Wochenschrift*, 13 mai 1909.

TROISIER. — Rôle des Hémolysines dans la genèse des Pigments biliaires et de l'Urobiline. *Thèse Paris*, 1910.

VAST. — Action de la Toluylène diamine sur les globules rouges. Contribution à l'étude de l'Hémolyse. *Thèse Paris*, 1899.

VAYRASSET. — Résistance globulaire dans l'Anémie pernicieuse et le Cancer gastrique. *Thèse Lyon*, 1902.

WIDAL, ABRAMI et BRULE. — Les Ictères Hémolytiques. *Archives des Maladies du Cœur, des Vaisseaux et du Sang*. Avril 1908.

WIDAL, ABRAMI et BRULE. — Les Ictères hémolytiques acquis. 12^e Congrès de Médecine, Lyon, 1911.

WIDAL et PHILIBERT. — Fragilité globulaire dans certains ictères congénitaux. *Gazette des Hôpitaux*, 19 Septembre 1907.

II. - Hémoglobinuries symptomatiques

AMEUILLE, SOURDEL et MARCORELLE. — *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 1918.

ARMAND DELILLE, PAISSEAU et LEMAIRE. — Hémoglobinurie du Paludisme. *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 15 janvier 1917.

ASTROWE. — Hemolysis following Transfusion.
Journal of American Medical Association, 28 octobre 1922.

BAUR, BOCCA et TULASNE. — Résistance globulaire.
Paludisme et Quinine. *C. R. de la Société Méd. des Hôp.*, Mars 1918.

BECART. — La Transfusion du Sang. *Thèse Paris*, 1923.

BLANCHARD et LEFROU. — Le Spirochète de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. *Bull. de la Soc. de Path. exotique* 1922, p. 699.

DE BLASI. — Interno alla Presenza di emolisine nello Malarie umana. *Atti della Soc. per gli Studie di Malarie*, 1906, T. XII, p. 125.

DE BLASI. — Ulteriori recerce sulla dimostrazione di Sostanze emolitiche nel sero di Sangue dei Malarie, *Malarie*, 3 juillet 1910.

BOEHM et KULZ. — Uber den giftigen Bestandteil der Essbaren Morchel. *Archiv für experimentelle Path. und Pharmok*, 1885, Tome 19, p. 403.

BOSTRÆM. — Uber die Intoxikation durch die esbare Morchel. *Deutsche Archiv für Klinische Medizin*, 1882, T. 32, p. 209.

HENRY BOURGES. — Hémoglobinurie avec Hémolysinémie, déglobulisation massive et ictère polycholique intense au cours d'un processus hémolytique latent, chez un paludéen ancien. *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 20 février 1925.

- BRAUER. — Über graviditæts Hæmoglobinurie. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1902, p. 825.
- CHAUFFARD. — Syndrôme Splénohépatique du paludisme aigu. *Semaine Médicale*, 1908.
- COMBY. — Hémoglobinurie métapneumonique chez un enfant de 3 ans. *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 16 juillet 1926.
- CRILE. — The transfusion of Blood. *Annals of Surgery*, 1909.
- DEHIO. — Ein Fall von Anilin Vergiftung. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1888, n° 11.
- DCEVENSPECK. — Hæmoglobinurie bei Pneumonie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1910, p. 933.
- EITNER. — Mehrere Fælle von Hæmoglobinurie hervorgerufen durch einatmen von Arsenikwasserstoffgas. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1880, p. 256.
- FIESSINGER et PARTURIER. — Hémoglobinurie orthostatique, ictère hémolytique ; Amibiase urinaire. Cure émétinienne. Guérison. *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 29 janvier 1926.
- FINKELSTEIN. — Hémoglobinurie au cours d'une septicémie à Streptocoque. (Cité d'après Franke).
- GRAWITZ. — Septicémie foudroyante à Staphylocoque à point de départ utérin. (Cité d'après Franke).
- HABEL. — Ein Fall von Strychnin vergiftung. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1898.

- HELSTED. — Experimentelle Beiträge zur Lehre des Verbrennungstodes. *Archiv für Klinische Chirurgie*, 1906, n° 79, p. 414.
- HEUBNER. — Ein Fall von Hämoglobinurie bei Scharlach. *Deutsche Archiv für Klinische Medizin*, 1879, T. 23, p. 288.
- IMMERMANN. — Ein Fall von Hämato-genen Ikterus. *Deutsche Archiv für Klinische Medizin*, 1874, T. 12, p. 502.
- KOBER. — Hämoglobinurie bei Stieltorsion eines ovarial Kystoms. *Zentralblatt für Gynäkologie*, 1901, n° 21.
- KOBER. — Hämoglobinurie durch Sulfonalvergiftung. *Zentralblatt für Innere Medizin*, 1892, p. 185.
- KRUKENBERG. — Ein Fall von Hämoglobinämie und Hämoglobinurie bei intra uterinen Carbolein-wendung. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie*, 1891.
- LANGER. — Hämoglobinurie als Komplikation von Erysipel bei einem 7 Wochen alten Knaben. *Prager Medizinische Wochenschrift*, 1891, n° 34.
- LEROY. — Contribution à l'étude des Hémoglobinuries du Paludisme. *Thèse Paris*, 1921.
- MARCHAND. — Über die Intoxikation durch Chlor-saure Salze. *Virchow Archiv.*, 1879, T. 77, p. 455.
- MARCHOUX. — Article Paludisme in *Traité de Gilbert et Carnot, Baillière*, 1926,

MEYER. — Foudroyant Pneumokokkensepsis mit Hæmoglobinurie. *Munchener Medizinische Wochenschrift*, 1910, p. 300.

MICHAELIS. — Ueber eine neue Form des Hæmoglobinurie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1901, p. 51.

MILLER. — Über Hæmoglobinurie. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1912, n° 41.

MULLER. — Zur Technik der Einleitung des künstlichen Frühgeburt. *Munchener Medizinische Wochenschrift*, 1894, n° 63.

NEISSER. — Klinisches und experimentelles zur Wirkung der Pyrogallsæure. *Zeitschrift für Kinische Medizin*, 1880, n° 88.

P. ZUR NIEDEN. — Hæmoglobinurie bei einer akuten Karbolvergiftung. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1881, p. 705.

NOEH. — Hémoglobinurie au cours de la Scarlatine. (Cité d'après Franke).

PFANNENSTIEL. — Über die Gefährlichkeit der intra-uterinen Glycerin einspritzung, behufs Einleitung des künstlichen. Frühgeburt. *Central Blatt für Gynækologie*, 1894, p. 81.

PONFICK. — Über die gemein Gefährlichkeit der essbaren Morchel. *Virchow Archiv*, 1882, T. 88.

PORAK. — Hémoglobinurie du Paludisme. *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, Mai 1918,

- SACQUEPEE. — Ictère Hémolytique avec Hémoglobinurie d'origine paludéenne. *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 23 octobre 1908.
- SCHELLENBERG. — Über Glycerin intoxication nach Iodoform glycerin Injektion. *Archiv fur Klin. Chirurgie*, 1895, T. 49, p. 387.
- SIMONIN. — Absès multiples du foie et du poumon secondaires à une dysenterie contractée au Maroc. *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 19 juin 1917.
- STEMPEL. — Ueber die Gefahren der Gasheizungsanlagen, Zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Hæmoglobinurie. *Archiv fur Klinische Chirurgie*, 1901, T. 64, p. 323.
- TAUBER. — Extrauterin Graviditæt und Hæmoglobi-nurie. *Prager Medizinische Wochenschrift*, 1902, p. 437.
- VINCENT et DOPTER. — Sur la résistance globulaire dans la bilieuse hémoglobinurique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 17 février 1906.
- WÆCHTER. — Zur Kasuist der Arsenwasserstoff Intoxikation. *Vierteljahrschrift für gerichtliche Medizin*, 1878, T. 28, p. 251.
- WAGNER. — Zur Kasuistik des Wundstarr Krampfes bei lokalen Erfrierung. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, 1886, n° 25.
- P.-EMILE WEIL. — Article Transfusion du Sang, in *Traité de Physiologie normale et pathologique*, T. VII, Masson 1927.

P.-E. WEIL et ISCHWALL. — La Transfusion du Sang. *Masson, 1925.*

WIDAL, LEMIERIE, ABRAMI et KINDBERG. — Ictère grave d'origine Hémolytique dû au *Bacillus Perfringens*. *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp., 10 novembre 1911.*

**III. — Lésions sanguines secondaires à des Infections
ou à des Intoxications**

LÉON BERNARD et TROISIER. — Sur un cas d'intoxication saturnine, avec méningite, anémie et ictère. *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp., 22 mai 1908.*

DE BLASI. — Emolisine nella piroplasme degli animale domestiche. *Annali I g. sperimentale, 1906, p. 537.*

DUFOURT. — Les Hémolysines naturelles dans les Sérums normaux et pathologiques. *Thèse Lyon, 1912.*

GAUCHER. — Sur la nature de l'ictère syphilitique. (Ictère hémolytique ou sanguin). *Bull. de l'Académie de Médecine, 28 mars 1911.*

GAUCHER et GIROUX. — L'ictère hémolytique de la Syphilis secondaire. *Annales des Maladies vénériennes, Avril 1910.*

FRANKE. — Uber Autolysine in Blute von Infektions Krankheiten. *Zeitschrift für Klinische Medizin, 1909, p. 399.*

- LANDOUZY, GOUGEROT et SALIN. — Anémie et ictère hémolysinique tuberculeux. *Bull. de l'Académie de Médecine*, 11 octobre 1910 et *Presse Médicale*, 2 octobre 1910.
- LIBMANN. — A pneumococcus producing peculiar form of Hemolysis. *Proceed of the New-York, Path. Soc.*, 1905, n° 4.
- LUDKE. — Klinische und experimentelle Untersuchungen uber paroxysmale Hæmoglobinurie und Autolysine. *Deutsche Med. Woch.*, 25 janvier 1924.
- MACAIGNE et PASTEUR VALLERY RADOT. — Anémie et Hémolysines chez un tuberculeux. *Gazette des Hopitaux*, 1911, p. 1.080.
- NATTAN LARIER. — Autoagglutination des Hématies dans la Piroplasmose canine. *Soc. de Path. exotique*, 14 juin 1911.
- QUENU et KUSS. — Note sur les ictères postchloroformiques. *C. R. de la Soc. de Chirurgie*, 4 novembre 1908.
- TROISIÈRE. — Ictère et Urobilinurie hémolytiques au cours de la Pneumonie. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 3 juillet 1909.
- VOGT. — Uber autolysine im Blute bei Schweren Lungen - Tuberkulose. *Munchener Medizinische Wochenschrift*, 4 janvier 1910.

IV. - Hémoglobinurie a frigore

Pour la bibliographie complète de l'Hémoglobinurie a frigore, consulter ;

- E.-B. SALEN. — Studien uber die Kæltehæmoglo-
binurie. *Akta Medica Scandinavica*, 1925, Sup-
plément XI.
- ACHARD et FEUILLE. — Recherches sur l'Hémo-
globinurie a frigore. *C. R. de la Soc. Méd. des
Hop.*, 1908, p. 223 et *Sem. Méd.*, 1908, n° 83.
- ARDIN DELTEIL, DERRIEN et AZOULAY. — Hémo-
globinurie paroxystique a frigore traitée sans
succès par la médication anaphylactique et amé-
liorée par le traitement hydrargyro arsenical.
C. R. de la Soc. Méd. des Hop., 1922, p. 1.562.
- RENÉ BESNARD. — Revue générale sur l'Hémoglobi-
nurie a frigore. *Journal Médical Français*, novem-
bre 1290.
- CAMUS. — Contribution à l'étude de l'Hémoglobinu-
rie paroxystique a frigore. *Thèse Paris*, 1903.
- CAMUS et PAGNIEZ. — Hémoglobinurie musculaire.
C. R. de la Soc. de Biol, 6 juillet 1901.
- CHABROL et BENARD. — Le rein des Hémoglobinu-
riques. *Gazette des Hôpitaux*, 1919, n° 85.
- CHWOSTECK. — Uber das Wesen der paroxysmalen
Hæmoglobinurie. *Deuticke. Leipzig et Vienne*,
1894.
- CZERNECKI. — Hæmoglobinurie und Hæmolyse.
Wiener Klinische Wochenschrift, 1908, p. 1435.
- DONATH et LANDSTEINER. — Uber paroxysmale
Hæmoglobinurie. *Munchener Medizinische Wo-
chenschrift*, 1904, p. 1590.

EHRLICH. — Untersuchungen über paroxysmalen Hämoglobinurie. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1881, p. 383.

FLEISCHER. — Über eine neue Form von Hämoglobinurie beim Menschen. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1881, p. 691.

FOIX et SALIN. — Un cas d'Hémoglobinurie à frigore par altération globulaire. *C. R. de la Soc. de Méd. des Hop.*, 31 décembre 1909.

GIBERT, CHABROL et BENARD. — Dissociation des Substances hémolytiques et antihémolytiques par la méthode des Hématies sensibilisées et lavées. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 6 déce. 1906.

HIGMANS VAN DEN BERGH. — Untersuchungen über die Hämolyse bei der paroxysmalen Hämoglobinurie. *Berliner Klin. Woch.*, 1909, n° 28.

— Ictère hémolytique avec crises hémoglobinuriques. Fragilité globulaire. *Revue de Médecine*, janvier 1911.

— Revue générale sur l'H. P. *Strasbourg Médical*, 1926.

HOOWER et STONE. — Paroxystic Hémoglobinurie. *Archiv of Intern. Medicine (Chicago)*, 1908, T. 2, p. 393.

KAST. — Über paroxysmalen Hämoglobinurie beim Gehen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1884, p. 840.

KUMAGAIE et INOUE. — Untersuchungen über die Kæltehæmoglobinurie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1912, p. 361.

KUMAGAIE et ITO. — Über paroxysmale Hæmoglobinurie. *Mitteilungen aus der Méd. Fak. zu Tokyo*, 1916.

LANGERON. — L'Hémoglobinurie paroxystique. *La Pratique Médicale française*, Mai 1926.

LEVY-VALENSI. — Considérations à propos de deux cas d'hémoglobinurie paroxystique. *Gazette des Hôpitaux*, 1910, p. 1515.

LAHILLE. — L'hémoglobinurie paroxystique a frigore. *Thèse Paris*, 1912.

MEYER et EMMERICH. — Über paroxysmale Hæmoglobinurie. Klinischen. Hæmatologischen und Serologischen Untersuchungen. *Deutschen Archiv für Klinische Medizin*, 1909, T. 96, p. 287.

MEYER BETZ. — Zur Vergleichenden Pathologie der paroxysmalen Hæmoglobinurie. *Deutsche Archiv für Klinische Medizin*, 1911, Tome 103, p. 150.

MORO et NODA. — Paroxysmal Hæmoglobinurie und Hæmolyse in-vitro. *Munchener Medizinische Wochenschrift*, 1909, p. 545.

MOSS. — Paroxystic Hemoglobinurie Blood Studens in three Cases. *Johns Hopkins Hospital Bulletin*, Juillet 1917.

MURRI. — *Allgemeine Wiener Med. Zeitung*, 1880, T. 25 et 1885, T. 30.

- PAGNIEZ. — Article Hemoglobinurie in traité de Sergent. *Maloine, 1926.*
- RICALDONI. — Auto désensibilisation a frigore dans l'hémoglobinurie. *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp., 27 juin 1924.*
- ROSENTHAL. — Uber paroxysmalen Hæmoglobinurie nach Gehen. *Deutsche Militärärztliche Zeitschrift, 1908, p. 585.*
- SALIN. — Contribution à l'étude des Hémoglobinuries. *Thèse Paris, 1912.*
- SENATOR. — In *Eulenburgs Real Enzyklopedie, 1909, T. VI.*
- SOULLIER. — Contribution à l'étude de l'Hémoglobinurie a frigore. *Thèse Paris, 1925.*
- P.-EMILE WEIL et P. CHEVALLIER. — Influence de certaines solutions salines et, en particulier, de la solution isotonique du Chlorure de Sodium sur les propriétés lytiques du sérum d'un malade atteint d'Hémoglobinurie a frigore. *Soc. de Biol., 29 novembre 1913.*
- P.-EMILE WEIL et STIEFFEL. — Etude comparative des propriétés hémolytiques du plasma et du sérum des Hémoglobinuriques. *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp., 11 décembre 1925.*
- Etude critique de la réaction de Donath et Landsteiner. *Le Sang, 1927, n° 2.*
- Un cas d'Hémoglobinurie par fragilité globulaire. *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp., 9 juillet 1926.*

WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — Recherches sur l'Hémoglobinurie paroxystique a frigore. *Semaine Médicale*, 1912, p. 513, et 1913, p. 585, 610 et 613.

— *Soc. de Biologie*, 1913, pages 429, 502 et 651.

— Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique. Signification de l'Hémoclasie. *Presse Médicale*, 30 avril 1920.

— Considérations générales sur la proteinothérapie et le traitement par le choc colloïdodassique. *Presse Médicale*, 5 mars 1921.

WIDAL et ROSTAINE. — Insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sang des Hémoglobinuriques. *Soc. de Biol.*, 18 et 25 février 1905.

V. - Hémoglobinurie familiale

ANGELO. — Hémoglobinurie familiale due à la quinine chez des Sujets paludéens. *Gaz. degli ospedeli e delle cliniche*, 30 avril 1911.

P.-EMILE WEIL et P. CHEVALLIER. — Un cas d'Hémoglobinurie paroxystique. *Société Méd. des Hôp.* 16 janvier 1914.

P.-EMILE WEIL et L. POLLET. — Le Sol Hématique. *Le Sang*, 1927, n° 4.

VI. - Formes associées

CHAUFFARD et VINCENT. — Hémoglobinurie hémolysinique avec ictère polycholique aigu. *Semaine Médicale*, 25 décembre 1909.

GILBERT et CHABROL. — Sur un cas d'ictère acholurique simple avec hémoglobinurie. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 20 mai 1911.

ROCH et LIENGME. — Hémoglobinurie et angine érythémateuse a frigore. Provocation d'une crise par une injection de caséine. *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 16 avril 1916.

P.-EMILE WEIL et R. STIEFFEL. — Recherches cliniques sur l'Hémoglobinurie. *C. R. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 16 avril 1926.

VII. — Ictère a Frigore

CAYLA. — L'épreuve du choc au froid dans les ictères hémolytiques. *Thèse Paris*, 1927.

GILBERT et CHABROL. — Loc. cit.

KAZNELSON. — Beobachtungen über paroxysmale Hæmoglobinurie und Kälteikterus. *Deutsche Archiv für Klinische Medizin.* 1922, T. 138, p. 46.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
OBSERVATIONS	16

PREMIERE PARTIE

CONCEPTION CLASSIQUE DES HÉMOGLOBINURIES.

OPPOSITION DES HÉMOGLOBINURIES SYMPTÔMATIQUES ET DE L'HÉMOGLOBINURIE A FRIGORE

CHAPITRE PREMIER. — Les Hémoglobinuries symptô- matiques	53
I. - <i>Hémoglobinurie expérimentale</i>	53
II. - <i>Hémoglobinuries infectieuses</i>	57
III. - <i>Hémoglobinuries toxiques</i>	60
CHAPITRE II. — L'Hémoglobinurie a frigore	65
I. - <i>Symptômes cliniques</i>	65
II. - <i>Les épreuves d'Hémolyse provoquée par le</i> <i>froid</i>	68
III. - <i>Symptômes hématologiques</i>	71
IV. - <i>Mécanisme physiopathologique</i>	76
V. - <i>Etiologie</i>	77

DEUXIEME PARTIE

DES RAPPORTS DES HÉMOGLOBINURIES SYMPTÔMATIQUES AVEC L'HÉMOGLOBINURIE A FRIGORE

CHAPITRE PREMIER. — Les cas discutables d'Hémoglobi- binurie symptomatique	81
I. - <i>Existence de propriétés hémolytiques dans le Sang au cours des Infections et des Intoxications</i>	82
II. - <i>L'Hémoglobinurie de la Transfusion du Sang</i>	84
III. - <i>La Fièvre bilieuse hémoglobininurique...</i>	90
CHAPITRE II. — Les Formes mixtes de l'Hémoglo- binurie a frigore	92
CHAPITRE III. — Il n'existe pas de lésions san- guines spécifiques de l'Hémoglobininurie a frigore	98
I. - <i>Hémoglobininurie rénale</i>	98
II. - <i>Hémoglobininurie par fragilité globulaire..</i>	99
III. - <i>Dans l'Hémoglobininurie par Hémolysines du Sérum, la réaction de Donath n'est pas constante</i>	105
IV. - <i>La Réaction de Donath et Landsteiner existe en dehors de l'Hémoglobininurie..</i>	106
Conclusion	108

TROISIEME PARTIE

RELATIONS DE L'HÉMOGLOBINURIE A FRIGORE AVEC LES SYNDROMES D'HÉMOLYSE CHRONIQUE

CHAPITRE PREMIER. — Rôle du Terrain d'Hémolyse chronique dans l'étiologie de l'Hémoglobinurie a frigore	111
I. - <i>Arguments tirés des expériences d'Hémo- lyse in-vitro</i>	112
II. - <i>Arguments cliniques prouvant l'existence du processus d'Hémolyse chronique à l'origine de l'Hémoglobinurie</i>	115
CHAPITRE II. — Le froid peut donner naissance à d'autres formes d'Hémolyse paroxystique que l'Hémoglobinurie	117
CONCLUSIONS	120
BIBLIOGRAPHIE	123



